

**Untersuchungen zur Änderung der Sauerstoffsättigung in retinalen
Gefäßen bei Augengesunden und Diabeteskranken nach
Sauerstoffprovokation**



Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Andreas Lasch

geboren am 25.06.1977 in Sömmerda

Gutachter:

- 1. HDoz Dr.-Ing. Schweitzer, FSU Jena**
- 2. Prof. Dr. habil. Müller, FSU Jena**
- 3. Prof. Dr. Lange, Universitätsklinik Ulm**

Tag der öffentlichen Verteidigung:

06.03.2007

Abkürzungsverzeichnis

c	Konzentration
D.m.	Diabetes mellitus
Hb	Hämoglobin
HbO ₂	Oxyhämoglobin
IOP	intraokularer Druck
Kap.	Kapitel
n	Anzahl
NIR	Nearinfrared
NPDR	nichtproliferative diabetische Retinopathie
O ₂	Sauerstoff
O ₂ -Sat.	Sauerstoffsättigung
PD	Papillendurchmesser
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
sog.	sogenannte
V _{O2}	Sauerstoffverbrauch
λ	Wellenlänge

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
Zusammenfassung.....	4
1. Einleitung	6
1.1 Klinische Einteilung	7
1.2 Physiologische Grundlagen	8
1.3 Biochemische Grundlagen.....	11
1.4 Geschichte der Sauerstoffmessung.....	12
2. Zielstellung	14
3. Material und Methode	16
3.1 Physikalische Grundlagen der Spektrometrie	16
3.2 Modell für die Messung der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund	19
3.3 Experimentelle Anordnung zur Imaging-Spektrometrie	22
3.4 Auswahl der Probanden.....	25
3.4.1 Beschreibung der Probandengruppen.....	25
3.4.2 Einschluß- und Ausschlußkriterien	26
3.5 Ablauf der Sauerstoffsättigungsmessung an Gesunden und diabeteskranken Probanden ..	28
3.5.1 Vorbereitung der Messungen.....	28
3.5.2 Provokation durch Atmung reinen Sauerstoffes.....	29
3.5.3 Ablauf der Messung	30
3.6 Ergebnisergebnisgewinnung	31
3.7 Statistische Auswertung	32
4. Ergebnisse	34
4.1 Ergebnisergebnisgewinnung	34
4.2 Ergebnisse der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der mittleren arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz bei Gesunden	34
4.3 Ergebnisse der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der mittleren arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz bei allen Diabeteskranken, Typ-1- und Typ-2-Diabetikern	35
4.4 Ergebnisse des Vergleiches zwischen den Probandengruppen	38
4.4.1 Vergleich zwischen Gesunden und allen Diabetikern.....	38
4.4.2 Vergleich zwischen Gesunden und Diabetikern Typ 1	38
4.4.3 Vergleich zwischen Gesunden und Typ-1-Diabetikern.....	39
4.4.4 Vergleich zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern	40

4.5 Abhängigkeiten von verschiedenen Parametern	40
4.5.1 Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Alter und Geschlecht der Probanden	40
4.5.2 Abhängigkeit von meßbaren physiologischen Größen	43
4.5.2.1 Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Blutdruck der Diabetiker	44
4.5.2.2 Abhängigkeiten von diabetesspezifischen Parametern unter erkrankten Probanden	45
4.5.2.2.1 Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung an Diabetes mellitus	45
4.5.2.2.2 Abhängigkeit vom aktuellen Blutzuckerspiegel	46
4.5.2.2.3 Abhängigkeit vom aktuellen Anteil des HbA _{1c}	47
4.5.2.2.4 Abhängigkeit vom Stadium der diabetischen Retinopathie	48
4.5.3 Abhängigkeit vom Nikotinkonsum	48
4.5.4 Abhängigkeit vom Alkoholkonsum	50
 5. Diskussion	51
5.1 Änderungen der Sauerstoffsättigungswerte bei Gesunden	53
5.2 Änderungen der Sauerstoffsättigungswerte bei Diabetikern	54
5.3 Vergleichende Betrachtungen der einzelnen Probandengruppen (Gesunde, Typ-1- Diabetiker und Typ-2-Diabetiker)	55
5.4 Diskussion der Sauerstoffsättigungswerte in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern	58
5.4.1 Diskussion der Sauerstoffsättigungswerte in Abhängigkeit von anamnestischen Parametern (Alter, Diabetesdauer u.a.)	58
5.4.2 allgemeine Diskussion der Werte in Bezug auf meßbare physiologische Parameter	59
5.4.2.1 Diskussion der Werte in Bezug auf den aktuellen Blutdruck	60
5.4.2.2 Diskussion der Werte in Bezug auf die Diabetesdauer	61
5.4.2.3 Diskussion der Werte in Bezug auf den Blutzuckerspiegel	62
5.4.2.4 Diskussion der Werte in Bezug auf den aktuellen HbA _{1c} -Wert	63
5.4.2.5 Diskussion der Werte in Bezug auf den Nikotinkonsum	63
5.5 allgemeine Diskussion der gemessenen Sauerstoffsättigungswerte	64
5.6 Diskussion der angewandten Methode	65
5.7 allgemeine Diskussion der klinischen Relevanz und der Anwendbarkeit der Methode	67
 6. Schlußfolgerungen und Ausblick	68
 Literatur- und Quellenverzeichnis:	71
 Anhang:	76
Ehrenwörtliche Erklärung	77
Lebenslauf Andreas Lasch	78
Danksagung	79

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit bestand vordergründig die Aufgabe, mit Hilfe des von Schweitzer et al. entwickelten Jena-Imaging-Ophthalmo-Spektrometers gemessene Sauerstoffsättigungswerte in retinalen Gefäßen vor, während und nach Sauerstoffprovokation an gesunden Probanden und Diabetespatienten ohne diabetische Retinopathie oder mit milder, nicht proliferativer Retinopathie zu vergleichen, und daraus Rückschlüsse auf die klinische Anwendung, wie die frühzeitige Diagnose different perfundierter Netzhautareale, deren Prävention und Therapie zu ziehen. Des weiteren galt es, bestimmte Einflußgrößen der Netzhautdurchblutung wie das Alter, das Geschlecht, Alkoholkonsum sowie diabetesspezifische Werte (zum Beispiel HbA_{1c} oder Blutzuckerspiegel) zu eruieren.

Die Nutzung der beschriebenen Meßeinheit bietet gegenüber anderen Verfahren aufgrund seiner für den Patienten schonenden und insgesamt einfachen Anwendung viele Vorteile. Insbesondere aufgrund der Nichtinvasivität sind Messungen der aktuellen Sauerstoffsättigung in Augenhintergrundgefäßen mit dem Jena-Imaging-Ophthalmo-Spektrometer im Vergleich den bisher bekannten Meßmethoden überlegen. Dazu werden multiple reflektierte Transmissionsspektren eines Xenonblitzes detektiert und nach Auswertung durch verschiedene Logarithmen in Sauerstoffwerte umgerechnet. Dabei spielt der Unterschied der Reflexion von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin die wesentliche Rolle.

Zum Vergleich zwischen den oben genannten Probandengruppen erfolgten Messungen der arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz jeweils vor, sechs Minuten nach Beginn und 10 Minuten nach Ende der Sauerstoffprovokation, welche durch Atmung 100-prozentigen Sauerstoffes in dem vorgegebenen Zeitintervall gewährleistet wurde.

Ergebnisse: Bei Gesunden ähnelten sich die Sauerstoffsättigungswerte vor ($95,0\% \pm 0,28$) und nach ($95,8\% \pm 0,31$) Sauerstoffatmung und unterschieden sich damit signifikant von denen während Atmung reinen Sauerstoffs ($99,6\% \pm 0,27$). Daß sich diese Reaktion bei diabeteskranken Probanden ähnlich zeigte, war bisher in der Literatur nicht beschrieben (Crittin et al. 2002). Die Betrachtung der Sauerstoffsättigungswerte der einzelnen Probandengruppen, zum Beispiel die der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker, brachten nähere Erkenntnisse: insbesondere die venösen Sauerstoffsättigungswerte bei Typ-1-Diabetikern ($OSV_v = 51,1\% \pm 1,67$; $OSV_w = 72,8\% \pm 1,71$; $OSV_n = 51,6\% \pm 2,01$) lagen tendenziell mit 3-4% deutlich unter denen der

Gesunden oder an Diabetes Typ-2 Erkrankten ($OSV_v = 54,8\% \pm 1,67$; $OSV_w = 75,9\% \pm 1,67$; $OSV_n = 56,0\% \pm 1,38$). Die mittlere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz bei Typ-1-Diabetikern lag entsprechend circa drei bis vier Prozent höher als in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker.

Interessant war die Betrachtung der Sauerstoffsättigungswerte in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum. Dabei zeigten sich vor allem vor und während Sauerstoffatmung signifikant höhere venöse Sauerstoffsättigungen von sieben und fünf Prozent bei den Nichtrauchern im Vergleich zu den Rauchern. Sonstige Abhängigkeiten der Sauerstoffsättigungswerte von bestimmten biologischen oder anamnestischen Parametern wie Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum oder von meßbaren Größen wie IOP, BZ, HbA_{1c} und Blutdruck bestanden kaum und fanden sich nur bei venösen Sauerstoffsättigungen mit den zugehörigen arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen (Einzelheiten siehe Kapitel 4.2 bis 4.5).

Die aktuelle Studienlage zeigt insgesamt eindrucklich, wie wichtig die Zusammenarbeit zwischen Patient und dem behandelnden Arzt ist. Dabei darf nicht allein die Krankheit Diabetes mellitus mit Ausprägung einzelner Symptome von Interesse sein, sondern es muß der Patient als Ganzes im Vordergrund stehen, ausreichend aufgeklärt und regelmäßig betreut werden. Dabei spielen die Förderung eines Gesundheitsverständnisses in der Bevölkerung und Sensibilisierung zur Selbstverantwortung des Einzelnen nach wie vor eine wesentliche Rolle. Nicht zuletzt soll die vorliegende Arbeit zeigen, daß es Methoden gibt, physiologische Veränderungen des retinalen Blutflusses rechtzeitig zu erkennen und frühzeitig zu therapieren, bevor es zu irreversiblen Netzhautveränderungen mit folgender Sehverschlechterung kommt. Der Medizin ist damit ein zukunftsweisendes Werkzeug zur Verfügung gestellt, welches die seltene Möglichkeit bietet, bestimmte Krankheiten des Auges eventuell bereits vor ihrer Ausprägung zu behandeln. Nach entsprechender weiterführender Forschung ist es denkbar, durch das vorgestellte nicht-invasive Verfahren oder dessen Weiterentwicklung (im Sinne einer zweidimensionalen Messung) bei bestimmten Fragestellungen invasive Methoden wie die Fluoreszenzangiographie zu ersetzen (zum Beispiel beim ischämischen Gefäßverschluß oder der Planung einer Koagulation bei diabetischer Retinopathie).

Die Jena-Imaging-Ophthalmo-Spektrometrie könnte also im klinischen Alltag bei der Behandlung diabeteskranker Patienten zur frühzeitigen Diagnose, Differenzierung der einzelnen Grade der Mikrozirkulationsstörung und Findung des richtigen Therapiebeginns dienen, als auch dazu, im Anschluß an eine therapeutische Intervention die Änderungen der Sauerstoffsättigung quantitativ zu erfassen, den Therapieerfolg zu kontrollieren und gegebenenfalls weitere Maßnahmen einzuleiten.

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist ein Krankheitsbild mit unterschiedlichen Ursachen und Auswirkungen auf den menschlichen Körper. Kennzeichnend für diese erbliche, chronische Erkrankung ist eine Hyperglykämie, welche durch Defekte in der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder der Kombination aus beiden Defekten hervorgerufen wird. Der absolute oder relative Insulinmangel führt zumeist erst nach längerer Krankheitsdauer zur Schädigung von Blutgefäßen verschiedener Organe einschließlich des Nervensystems (Herold 2001). Bereits 1550 v.Chr. wurde die erste Beschreibung für die heute so weitverbreitete Krankheit auf ägyptischem Papyrus manifestiert. Im 19. Jahrhundert wurden erste Grundsteine in der wissenschaftlichen Erforschung derselben gelegt. Nach den Richtlinien der Amerikanischen Diabetes Association (ECDCDM 1997) wird zwischen zwei Formen des Diabetes unterschieden: dem Diabetes mellitus Typ 1, welchem Veränderungen und Zerstörung der B-Zellen des Pankreas mit nachfolgendem absoluten Insulinmangel zugrunde liegen und dem Diabetes mellitus Typ 2, welcher durch relative periphere Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung gekennzeichnet ist. Allein in Deutschland leiden aktuell circa fünf bis acht Prozent der Bevölkerung an Diabetes mellitus (entsprechend 5 Millionen Menschen), davon mehr als 90 Prozent am Diabetes mellitus Typ 2. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 beträgt für die mitteleuropäische Bevölkerung 0,3-0,6 Prozent. Im Jahre 1994 betraf dies weltweit circa 11,5 Millionen Menschen, bis 2010 wird mit einer Steigerung auf circa 23,7 Millionen gerechnet (King et al. 1998). Weltweit gab es 1995 ungefähr 135 Millionen Diabetiker (Typ 1 und 2), im Jahre 2025 ist bereits mit circa 300 Millionen Diabetikern zu rechnen. Frauen erkranken dabei ungefähr 1,4-mal häufiger als Männer (Herold 2001), (Rosak 2000).

Die diabetische Retinopathie stellt in den Industrieländern die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter dar (Gandorfer und Ulbig 2001a), (Joussen 2003). In Deutschland sind 10 Prozent der Erblindungen auf Diabetes mellitus zurückzuführen (Hansen 1997), circa zwei Prozent aller Diabetiker erblinden (Sachsenweger 2003). Dementsprechend liegt das Erblindungsrisiko von Diabetikern in Abhängigkeit vom Alter 10 bis 20-fach höher als unter der gesunden Bevölkerung (Rosak 2000). Die Makulopathie selbst und retinale Gefäßverschlüsse sind Untersuchungen zufolge ebenfalls in einer veränderten Blutversorgung begründet, wie sie auch beim Diabetiker zu finden ist. Zu Beginn dieser Arbeit lagen dazu jedoch wenige Studienergebnisse vor (Bek 1999).

Da diese Erkrankung (insbesondere der Diabetes mellitus Typ 2) aufgrund der hohen Prävalenz in industrialisierten Staaten als „Volkskrankheit“ gilt und der Anteil an Diabetikern mit

zunehmender Überernährung in der Bevölkerung steigt, ist es besonders wichtig, sich neben der Prophylaxe und der Symptombehandlung v.a. auch mit den physiologischen Prozessen dieser Krankheit zu befassen (Ciulla et al. 2002).

Es ist bekannt, daß sich bei schlecht eingestellten Blutzuckerwerten über längeren Zeitraum Mikro - und Makroangiopathien in den betroffenen Organismen entwickeln können. Ähnliche Veränderungen der Gefäßwände werden durch Bluthochdruck verursacht. Durch diese Gefäßwandalterationen sinkt in der Folge die Sauerstoffausbeute im Gewebe, worunter in erster Linie empfindliche bzw. von vornherein schlecht durchblutete Organe leiden. Zu ersteren gehören allen voran die Augen und die Nieren. Weniger gut durchblutet sind u.a. die Kapillargebiete der unteren Extremitäten, vor allem die älterer Menschen mit reduzierten täglichen Aktivitäten. Die Gefäßveränderungen führen zur Verschlechterung des Sehvermögens, zu erhöhten Retentionswerten ausscheidungspflichtiger Substanzen und nicht zuletzt zu Durchblutungsstörungen sowie Polyneuropathien an Händen und Füßen. Diese Auswirkungen wiederum verringern die Oxygenierung peripheren Gewebes und enden folglich in einem Circulus vitiosus mit zunehmendem Untergang von Funktionsgewebe.

Es ist auch erwiesen, daß eine nahezu normoglykämische Stoffwechseleinstellung bei Diabeteskranken das Neuauftreten bzw. das Voranschreiten von diabetischen Folgeerkrankungen wie Neuropathie, Nephropathie und Retinopathie verhindern oder zumindest verzögern kann (DCCT 1993). Das Therapieziel bei allen, vor allem aber jungen Patienten sollte somit eine nahezu normoglykämische Stoffwechseleinstellung sein.

1.1 Klinische Einteilung

Die klinische Stadieneinteilung diabetischer Netzhautveränderungen erfolgt nach der ETDRS-Group in 6 Stufen, wovon die ersten drei Stadien in milde, mäßige und schwere NPDR unterteilt werden. Die nachfolgenden Stadien zählen zur PDR. Im Stadium IV kommt es zu Gefäßeinsprossungen bzw. Gefäßneubildungen, welche im Stadium V auch auf der Papille zu finden sind, sowie zu Glaskörpereinblutungen. Im Stadium VI findet man eine Verdickung der Netzhaut aufgrund von Lipidablagerungen (sog. harte Exsudate) im Bereich der Makula. Die beschriebenen Gefäßveränderungen führen u.a. zu einer pathologisch veränderten Mikrozirkulation und dementsprechend zu einer veränderten Sauerstoffsättigung in der Netzhaut. Für einen direkten Vergleich der Sauerstoffsättigungswerte zwischen Diabeteskranken und

Gesunden ohne Einfluß der veränderten Fließeigenschaften des Blutes in den retinalen Gefäßen erfolgte deshalb in dieser Arbeit nur die Messung an Diabetikern ohne sichtbare Veränderungen der Netzhautgefäße (zu den Auswahlkriterien der Probanden für die vorliegende Dissertation siehe Kapitel 3.4.2).

1.2 Physiologische Grundlagen

Die Netzhaut des menschlichen Auges wird über zwei Gefäßsysteme versorgt: das retinale und das choroidale System. Dabei versorgt das retinale System kontinuierlich die innere Retina (Nervenfaserschicht bis zur inneren Körnerschicht) und besitzt die Fähigkeit zur Autoregulation, welche bei wechselndem Perfusionsdruck die Aufrechterhaltung des Blutflusses und die Sauerstoffhomöostase ohne nervale Innervation gewährleistet. Die Aderhaut (Choroidea) - als am stärksten durchblutetes Gewebe des menschlichen Körpers überhaupt - versorgt hingegen die äußeren Netzhautschichten inklusive Photorezeptoren, Bipolarzellen und Pigmentepithel mittels Diffusion von molekularem Sauerstoff über die Bruch'sche Membran. Dabei hat die Choroidea ein ca. 20-fach höheres Blutflußvolumen als das retinale Gefäßsystem. Trotz des hohen Sauerstoffbedarfs z.B. der Photorezeptoren besteht aufgrund der „Luxusperfusion“ nur eine geringe arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz (ca. 3% gemessen am Katzenauge, welches bezüglich der Blutversorgung dem des Menschen ähnlich ist) (Alm und Bill 1970).

Das retinale Gefäßsystem hingegen hat aufgrund englumiger Kapillaren eine geringe Blutflußmenge (1,7 ml/min/g Gewebe) (Hickam JB 1966) und folglich eine höhere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz von 38% (Hickam JB 1963).

Die Beeinträchtigung des Sehvermögens ist eines der Symptome, welches mit den größten Leidensdruck auf die Patienten ausübt und diese eventuell überhaupt erst dazu bringt, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Seit einigen Jahrzehnten ist es den Ophthalmologen möglich, diesen Prozeß des schleichenden Verlustes des Sehvermögens wenn nicht zu stoppen, so ihn doch wenigstens hinauszuzögern. Dies geschieht mittels Photokoagulation von Netzhautarealen mit diabetischen Veränderungen (insbesondere Neueinsprossung von Gefäßen), welche außerhalb der Makula liegen (Rosak 2000). Neben Gefäßproliferationen sind u.a. Mikroaneurysmen, perlschnurartige Venenveränderungen sowie intra- und präretinale Blutungen für Störungen der Mikrozirkulation – respektive ein verschlechtertes Sehvermögen – verantwortlich. Diese sind durch initiale Hyperglykämie bei erhöhtem retinalen Blutfluß mit gleichzeitig verringerter Fähigkeit zur Autoregulation bedingt, welche u.a. primär einen Verlust

von Perizyten, sowie Verdickung der Basalmembranen und Veränderungen der Endothelien in Gefäßen als Folge verstärkter Scherkräfte nach sich zieht (Rassam et al. 1995). Der resultierende Perizytenverlust (Joussen 2003) ist charakteristischerweise mit einer simultanen Induktion endothelialer Zellproliferation verknüpft, wenn beide Zelltypen chronisch erhöhten Blutzuckerwerten ausgesetzt sind (Ansari et al. 1998). An bovinen retinalen Perizyten wurde sogar eine toxische Wirkung erhöhter Glukosewerte binnen 96 Stunden nachgewiesen (Brignardello et al. 1998). Als Ursache für die beschriebenen Pathomechanismen wird auch die Aktivität von reaktiven Oxidantien diskutiert (Spitaler und Graier 2002).

In Kombination mit erhöhter Blutviskosität und vermehrter Tendenz zur Thrombozytenaggregation führen die oben genannten Gefäßwandveränderungen zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und folglich zu vaskulärer Okklusion, lokalen Ödemen, Exsudatbildung und Blutungen, welche sich gegenseitig und die retinale Ischämie verstärken (Cunha-Vaz 1976), (Joussen 2003). Der Körper versucht dieser Ischämie durch Gefäßneovaskularisation entgegenzuwirken, welche u.a. durch angiogenetische Faktoren hervorgerufen wird. Da diese Reaktion weder gezielt abläuft noch reguliert geschieht, besteht die Gefahr von Visusverschlechterung oder Erblindung als Folge von z.B. Glaskörperblutung, Traktionsamotio oder Neovaskularisationsglaukom (siehe Abbildung 1.1) (Hansen 1997).

Die Hyperglykämie ist - neben dem v.a. auch unter Diabeteskranken weitverbreiteten Hypertonus - aufgrund erhöhten Blutflußvolumens wie bereits oben beschrieben ein wichtiger diabetesspezifischer Faktor, welcher in seiner Folge zum Perizytenverlust mit erhöhter Gefäßpermeabilität und den o.g. mit Blutungen assoziierten pathologischen Veränderungen führt. Beide Faktoren – wie auch eine gesteigerte Blutviskosität - sind erwiesenermaßen aufgrund verstärkter laminärer Strömungen des Blutes am Gefäßrand mit erhöhten Scher- und Zirkumferenzkräften sowie folglich mit Schädigung des Endothels der Gefäßwände vergesellschaftet (Kohner 1993, Singer et al. 1992, Kohner et al. 1995, Yoshida et al. 1996). Dabei zeigen sich die Auswirkungen des erhöhten Blutflusses auf die Mikrozirkulation im Gefäßsystem von Kindern und Jugendlichen durch Hyperglykämie einerseits und den negativen Einfluß anderer Faktoren wie Bluthochdruck, Nikotin- und Drogenabusus andererseits deutlich geringer als bei Erwachsenen (Bertram et al. 1991).

Die durch chronische Hyperglykämie empfindlich gestörte Mikrozirkulation der Retina wird hauptsächlich via lokaler Faktoren (wie z.B. der NO- sowie der O₂-Konzentration) beeinflusst (Haefliger et al. 1994) und nicht unwesentlich durch den sogenannten „Bayliss Effekt“ gesteuert. Dieser beschreibt den Sachverhalt, daß sich myogene Gefäße bei steigendem Blutdruck durch

Konstriktion der glatten Muskelzellen ohne nervalen Einfluß den veränderten Gegebenheiten anpassen, um eine gleichmäßige Blutversorgung für das empfindliche Gewebe zu gewährleisten (Blum et al. 1999). Diese Autoregulation noninvasiv zu erforschen, heißt tieferen Einblick in die Pathogenese häufiger Augenerkrankungen zum Beispiel aufgrund von Diabetes mellitus oder Bluthochdruck zu erlangen und damit Fortschritte in deren Diagnose, Prävention und Therapie zu erzielen. Bisher gilt als gesichert, daß eine funktionelle Störung der Hämodynamik vorliegt, bevor an der Netzhaut morphologische Veränderungen erkennbar werden. Deshalb wäre das Erkennen dieser Parameter sinnvoll, ehe es zu pathologisch morphologischen Veränderungen an der Netzhaut kommt. Damit könnten die gemessenen Parameter nicht nur als Indikatoren zur vorzeitigen Diagnose, sondern auch zum Beispiel in der Erfolgskontrolle nach Laserkoagulation dienen. Des weiteren können Informationen bezüglich der individuellen Blutzuckereinstellung des Patienten gewonnen werden (Blum et al. 2005).

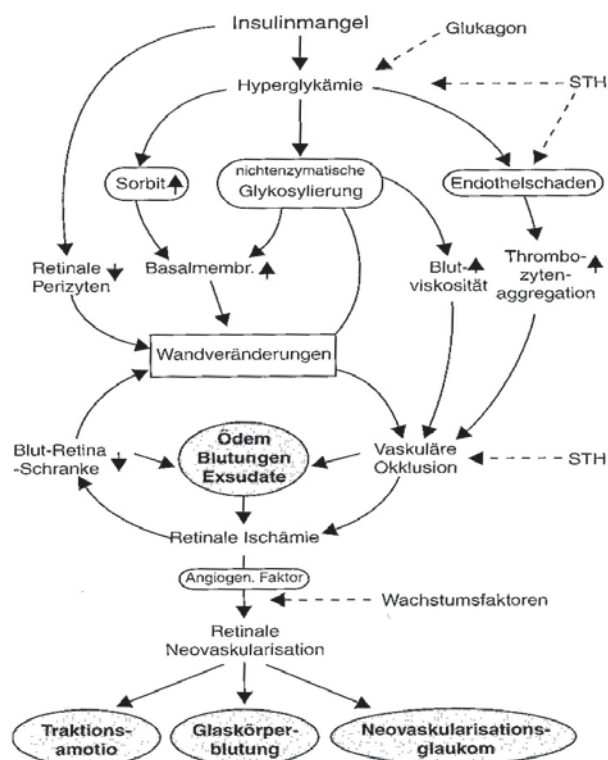


Abbildung 1.1: Pathogenese der diabetischen Retinopathie (Hansen 1997)

1.3 Biochemische Grundlagen

Sauerstofftransport des Blutes

Hämoglobin ist das Transportmolekül für Sauerstoff im menschlichen Blut. Ein Molekül Hämoglobin ist in der Lage maximal vier Moleküle Sauerstoff gleichzeitig zu binden. Die Sauerstoffsättigung (O_2 -Sat) ist die relative Konzentration am Gesamthämoglobin, welcher Sauerstoff gebunden hat (Oxyhämoglobin), und wird in Prozent angegeben (Schmidt/Thews 1997):

$$O_2\text{-Sat} = [HbO_2] / [Hb + HbO_2] \quad (1)$$

Der Sauerstoff gelangt in gelöster Form in die Zelle und wird als Sauerstoffpartialdruck gemessen (pO_2). Der Austausch von Sauerstoff zwischen Blut und Zelle erfolgt entlang des Diffusionsgradienten. Hier steht dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von ca. 95mmHg ein intrazellulärer pO_2 von ca. 10mmHg entgegen (Kretz FJ 1995),(Pschyrembel W 1994). Dabei korrelieren jedoch die Sauerstoffsättigung und der pO_2 nicht in einem linearen Verhältnis, sondern sigmoid (siehe Abbildung 1.2). Die im Gewebe vorliegenden und somit meßbaren Sauerstoffsättigungswerte sind außer vom Partialdruck des gelösten Sauerstoffes noch von weiteren Faktoren wie z.B. dem pH-Wert, der Temperatur, dem CO_2 -Partialdruck und der intraerythrozytären Konzentration an 2,3-Diphosphoglyzerat abhängig (Schmidt/Thews 1997). Daß diese Einflußgrößen existieren, ist bei der Ermittlung von Sauerstoffsättigungswerten zu berücksichtigen. Sie während unserer Messungen lokal zu ermitteln, ist aufgrund der nichtinvasiven Versuchsanordnung jedoch nicht möglich gewesen.

Abbildung 1.2 zeigt den sigmoiden Verlauf der Sauerstoffbindungskurve auf. Im oberen, nicht-linearen Bereich der Kurve wird ersichtlich, daß kleine Veränderungen der arteriellen Sauerstoffsättigungswerte (zwischen 90 und 100%) mit großen Veränderungen des Anteils gelösten Sauerstoffes einhergehen. Die venösen Werte (Sauerstoffsättigung um 50%) befinden sich hingegen im annähernd linear verlaufenden Bereich der Kurve. Damit sind Veränderungen der venösen Werte aussagekräftiger als die der arteriellen.

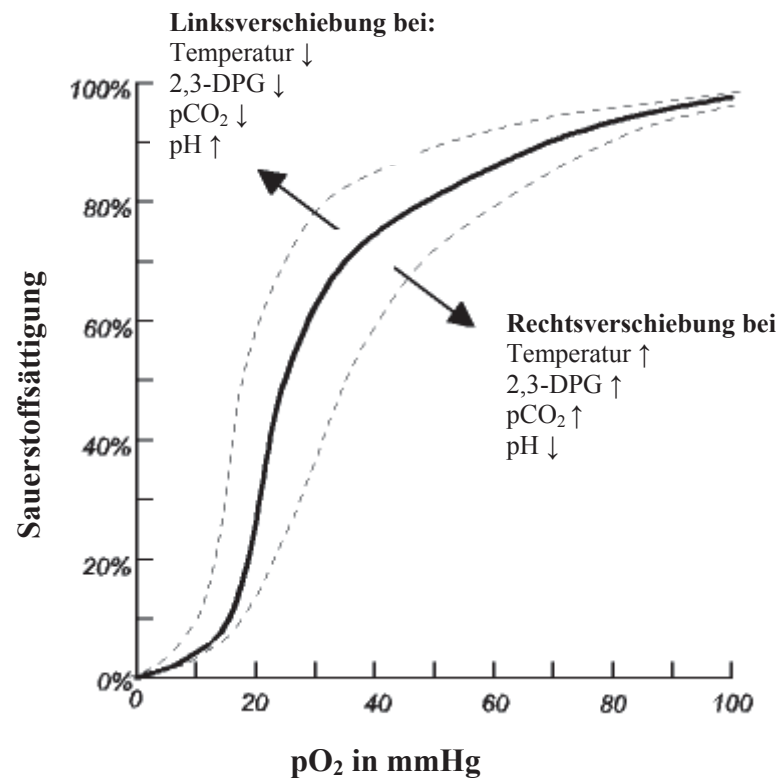


Abbildung 1.2: Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit von physiologischen Einflußfaktoren
 (modifiziert nach (Schmidt/Thews 1997))(Thews 1997)

1.4 Geschichte der Sauerstoffmessung

Voraussetzung für die nichtinvasive Messung der Sauerstoffsättigung sind unterschiedliche physikalische - vor allem optische - Eigenschaften von oxygeniertem und reduziertem (desoxygeniertem) Hämoglobin (zum Meßverfahren der in dieser Dissertation ermittelten Werte siehe Kapitel 3).

Bereits 1669 stellte Lower fest, daß sich venöses Blut blau und arterielles Blut hellrot darstellt. Angström interpretierte diese Farbdifferenzen 1855 als verschiedene Lichtabsorptionseigenschaften der unterschiedlichen Zustände des Hämoglobins. Diese Erkenntnis bildet die Grundlage der Spektrophotometrie (Rutherford 1989).

Auf ihr aufbauend wurde die Pulsoxymetrie entwickelt, welche seit Jahrzehnten routinemäßig und mit zunehmender Bedeutung zur nichtinvasiven Bestimmung der arteriellen sowie kapillaren Sauerstoffsättigung und damit zur Überwachung von Patienten in kritischem körperlichen Zustand eingesetzt wird (Schulte am Esch 2000).

Hickam et al. führten 1959 erstmals nichtinvasive Messungen der Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen am menschlichen Auge mittels Zwei-Wellenlängen-Photographie (510nm und 640nm) durch (Hickam JB 1959). In den folgenden Jahren entwickelten verschiedene Forschungsgruppen dieses Verfahren weiter, unter ihnen Laing et al., Delori et al. und Kock et al. Die einzelnen Methoden schafften den Einzug in den klinischen Alltag jedoch nicht, da sie entweder eines zu hohen apparativen Aufwandes bedurften oder für eine exakte Bestimmung der Sauerstoffsättigungswerte aufgrund eines schlechten Signal/Rausch-Verhältnisses nicht geeignet waren (Harris et al. 2003, Kraft J 2001).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode zur Messung der retinalen Sauerstoffsättigung bietet die Möglichkeit der klinischen Anwendung am Patienten. Dabei können nicht-invasiv sowohl die arterielle als auch die venöse Sauerstoffsättigung bestimmter Netzhautareale oder Netzhautgefäße bestimmt werden.

2. Zielstellung

Bisher besteht das Problem, daß eine Therapie pathologischer Veränderungen des Augenhintergrundes erst möglich ist, wenn diese morphologisch sichtbar sind.

Wünschenswert ist deshalb eine Möglichkeit der Funktionsdiagnostik, welche Aussagen über die Regulationsfähigkeit des Gefäßsystems liefern und auf deren Basis die Blutzuckereinstellung optimiert werden kann bzw. eine frühzeitige ophthalmologische Therapie eingeleitet werden sollte.

Einen möglichen Lösungsansatz dieser Funktionsdiagnostik bieten Sauerstoffsättigungsmessungen insbesondere nach Stoffwechselprovokation durch Atmung von 100%-igem Sauerstoff.

Bei der vorliegenden Arbeit galt es zu eruieren, inwieweit Unterschiede in den Sauerstoffsättigungswerten der retinalen Gefäße bei Gesunden und Diabetikern mit dem Jena-Imaging-Ophthalmospektrometer nachweisbar sind.

Dabei waren die folgenden Fragen und Aufgabenstellungen von besonderem Interesse:

- Spektrometrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung in Netzhautgefäßen bei Gesunden und bei Diabeteskranken
- Ermittlung der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz für Gesunde und Diabetiker
- Überprüfung der Anpassungsfähigkeit der retinalen Sauerstoffsättigung an ein verändertes Sauerstoffangebot anhand spektrometrischer Bestimmung des Verlaufs der Sauerstoffsättigung in Netzhautgefäßen durch Stoffwechselprovokation mittels Atmung reinen Sauerstoffs bei Gesunden und bei Diabeteskranken
- Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Sauerstoffsättigung
- Untersuchung des Einflusses des Geschlechtes auf die Sauerstoffsättigung

- Ermittlung eines eventuellen Einflusses diabetesrelevanter Werte wie z.B. der Diabetesdauer, des HbA_{1c} und der Blutzuckerwerte auf die Sauerstoffsättigung bei Diabeteskranken
- Prüfung der Leistungsfähigkeit des reduzierten Vierwellenlängenverfahrens in der Anwendung zur zweidimensionalen Messung der Sauerstoffsättigung
- Klärung einer möglichen Einführung dieses Meßverfahrens in den augenklinischen Alltag zur Diagnose, Therapieplanung und Prognosestellung im Frühstadium des Diabetes mellitus

3. Material und Methode

3.1 Physikalische Grundlagen der Spektrometrie

Basierend auf der Tatsache, daß sich die Extinktionsspektren von oxygeniertem (HbO_2) und desoxygeniertem Hämoglobin (Hb) unterscheiden, ist es möglich, die Sauerstoffsättigung spektrometrisch zu bestimmen (Van Assendelft 1970). Sowohl im sichtbaren als auch im NIR-Spektralbereich haben Hb und HbO_2 unterschiedliche Verläufe. Für Messungen der retinalen Sauerstoffsättigung ist im kurzwelligen Spektralbereich ($\lambda < 500\text{nm}$) aufgrund der geringen Transmission der Okularmedien jedoch kein ausreichendes Signal/Rausch-Verhältnis erreichbar. Bei langwelligem Licht um 800nm hingegen benötigt man zur Unterscheidung von arteriellem und venösem Blut infolge geringer Extinktionskoeffizienten von Hb und HbO_2 sehr große Schichtdicken, wie sie in Netzhautgefäßen nicht erreicht werden. Deshalb wurden bei den vorliegenden Messungen Wellenlängen um 550nm benutzt.

Im sichtbaren Spektrum des Oxyhämoglobins finden sich zwei Absorptionsmaxima (bei 542nm und 577nm), das reduzierte Hämoglobin hingegen ist durch ein dazwischenliegendes Maximum bei 555nm gekennzeichnet. An den Schnittpunkten beider Absorptionskurven, den isosbestischen Punkten, weisen beide Substanzen bei der dazugehörigen Wellenlänge die gleiche Lichtabsorption auf (Van Assendelft 1970). In der Abbildung 3.1 ist der Verlauf der spektralen Extinktionskoeffizienten von Hb und HbO_2 in hämolysiertem Blut (gemessen in einer Küvette) bei konstanter Schichtdicke angegeben (Schweitzer et al. 1995).

Für spektrometrische Messungen der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins verwendet man deshalb Wellenlängenbereiche, bei denen sich das Absorptionsverhalten von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin besonders stark unterscheidet (siehe Abbildung 3.1). Dies kann man sich in einem möglichen vereinfachten Verfahren zunutze machen, indem nach der Näherungsmethode von den gesamten Reflexionsspektren nur die Reflexionen bei den Wellenlängen 522 , 560 , 569 und 586 nm verwendet werden.

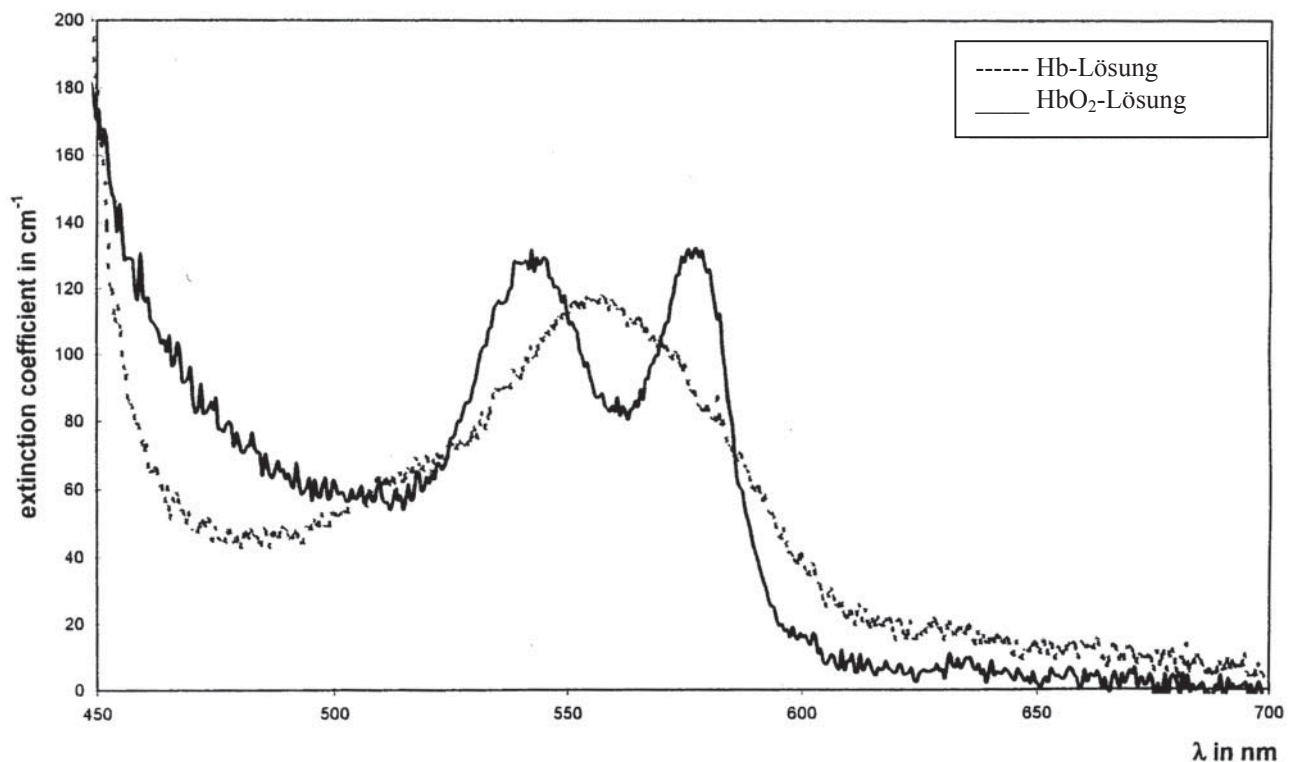


Abbildung 3.1: Unterschiedliche Spektren von Hämoglobin (Hb) und von Oxyhämoglobin (HbO₂)

Entsprechend dem Gesetz von Lambert und Beer hängt die Lichtabsorption (**E**) in Hämoglobin exponentiell von der Schichtdicke (**d**), der Konzentration (**c**) und dem Extinktionskoeffizienten (**ε**) ab (siehe Gleichung 2).

$$E = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (2)$$

Nach Delori ergibt sich durch Anwendung des Lambert-Beer-Gesetzes auf die Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Hämolytat folgende Gleichung (Delori und Rogers FJ 1982):

$$E(\lambda) = c_{\text{total}} \cdot d \cdot [\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda) + \text{O}_2\text{-Sat}(\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda))] \quad (3)$$

c_{total} = Gesamt-Hämoglobinkonzentration

d = Gefäßdurchmesser

ε_{Hb, HbO₂} = Extinktionskoeffizient (Stoffkonstante, bekannt aus der Literatur (Van Assendelft 1970))

Die Extinktion von Vollblut hängt im Gegensatz zu der von Hämolyat nicht nur vom Gefäßdurchmesser und der Sauerstoffsättigung sondern zusätzlich von der Lichtstreuung an den Erythrozyten ab. Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen dem Extinktionskoeffizienten von gesättigtem Vollblut und dem Absorptionskoeffizienten von Oxyhämoglobin im Hämolyat, da die Extinktion den Einfluß von Absorption und Streuung berücksichtigt. Dagegen beschreibt die Absorption lediglich die Auslöschung des Lichtes durch Umwandlung in Wärme. Damit berechnet sich unter Berücksichtigung der Streuung an der Erythrozytensäule (S_{Ery}) die Extinktion wie folgt (Schweitzer und Hammer M 1999):

$$E(\lambda) = \underbrace{S_{\text{Ery}}}_{\{1\}} + \underbrace{n \cdot \log(1/\lambda)}_{\{2\}} + \underbrace{c \cdot d \cdot s}_{\{3\}} \cdot \underbrace{[\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda) + \text{O}_2\text{-Sat}(\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda))]}_{\{4\}} \quad (4)$$

Entsprechend der Gleichung (4) sind die vier Unbekannten Streuintensität {1}, Streuexponent {2}, Konzentrations-Schichtdicken-Produkt {3} und Sauerstoffsättigung {4} zu bestimmen, wozu vier Gleichungen zu lösen sind, die durch Messung bei vier unabhängigen Wellenlängen erhalten werden.

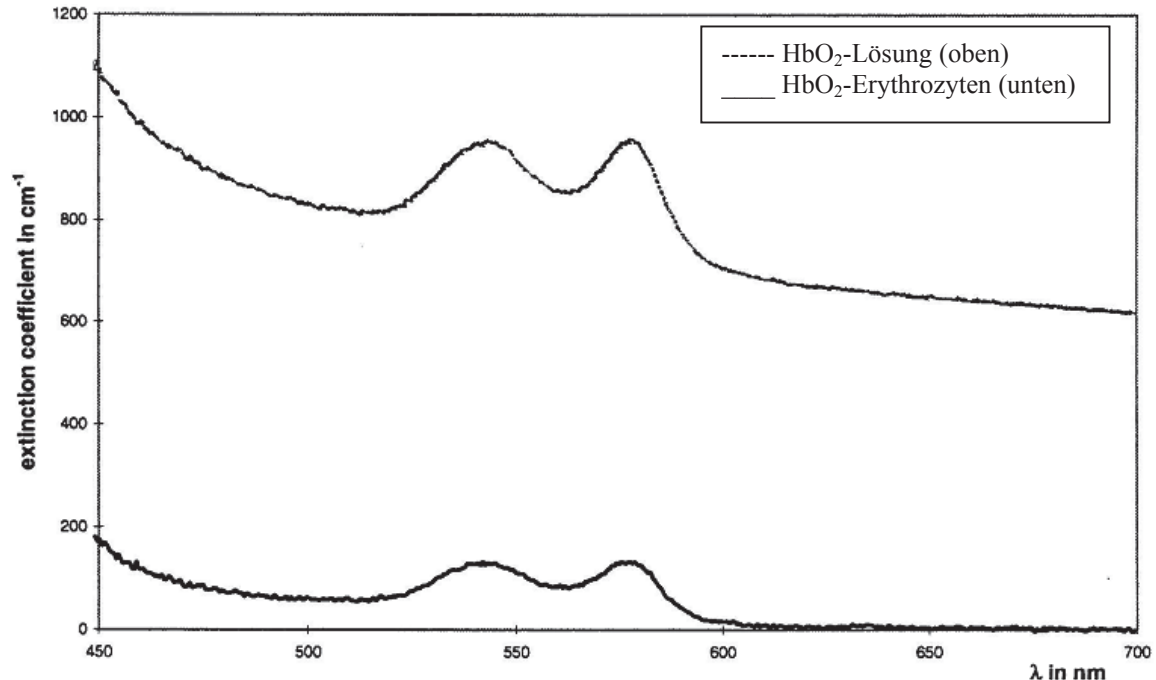


Abbildung 3.2: Spektrenverläufe von Oxyhämoglobin in Hämolyat und in Vollblut in Küvette

3.2 Modell für die Messung der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund

Es gestaltet sich aus mehreren Gründen schwierig, die Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen genau zu berechnen. Zum einen durch das Problem des Strahlentransportes in strömendem Blut und zum anderen aufgrund der Tatsache, daß das Licht mehrere konzentrische Gewebsschichten mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften durchdringen muß. Dazu gehören die Schichten der Retina und die Schichten der Gefäßwand selbst. Hier nehmen Brechzahl, Absorption und Streukoeffizienten der Erythrozyten, der Gefäßwand sowie der Nervenfaserschicht starken Einfluß auf wellenlängenabhängige Parameter und somit auf das gemessene Spektrum (Harris et al. 2003), (Kraft J 2001).

Die bisher dazu bekannten Daten sind unvollständig. In dieser Arbeit wurde ein Modell entsprechend Gleichung (4) verwendet. Zunächst wird ein vom Fundus gemessenes Reflexionsspektrum zum Ausgleich der spektralen Charakteristik von Strahlungsquelle und Detektor auf die Reflexion eines Weißstandards normiert. Anschließend wird der negative Logarithmus dieses normierten Spektrums gebildet. Mittels nichtlinearer Ausgleichsrechnung wird dieser wellenlängenabhängige Verlauf durch Verändern der Parameter Streuintensität, Streuexponent, Konzentrations-Schichtdicken-Produkt und Sauerstoffsättigung so angepaßt, bis die Quadratsumme der Abweichungen zwischen Meßwerten und Modellfunktion ein Minimum erreicht hat. Als entscheidende Größen zur Berechnung der Sauerstoffsättigung werden in der Modellfunktion die Extinktionsspektren von gesättigtem und reduziertem Vollblut verwendet, die in Transmission an einer 100µm dicken Küvette bestimmt wurden.

Das Modell gilt für den Wellenlängenbereich von 510 nm bis 586 nm, in dem die Absorption des Blutes dominiert und die Schichtdickenabhängigkeit des rückgestreuten Lichtes vernachlässigbar ist. Mit diesem Modell kann die Sauerstoffsättigung sowohl in den Gefäßen als auch im Kapillargebiet bestimmt werden.

Mit den Parametern Streuintensität und Streuexponent gelingt es, nicht nur die Lichtstreuung an den Erythrozyten oder in der Nervenfaserschicht, sondern auch die Wellenlängenabhängigkeit der Extinktion des Melanins im Pigmentepithel zu erfassen (siehe Abbildung 3.3).

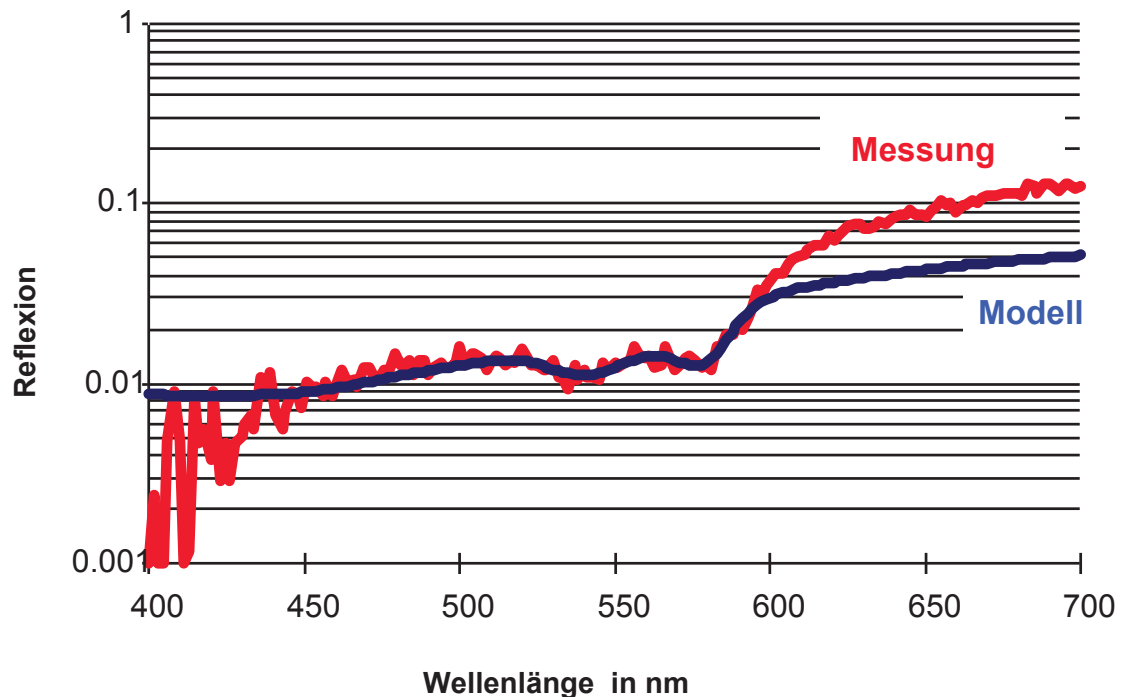


Abbildung 3.3: Anpassung der Modellfunktion an das gemessene Spektrum

Obwohl zur Berechnung der unbekannten vier Parameter Streuintensität, Streuexponent, Konzentrations-Schichtdicken-Produkt und Sauerstoffsättigung nur vier Gleichungen, d.h. spektrale Messungen bei nur vier Wellenlängen erforderlich sind, besitzt die Verwendung von Messungen bei 76 Wellenlängen einen entscheidenden Vorteil. Es muß davon ausgegangen werden, daß die schwachen Reflexionssignale einem stochastischen Photonenrauschen unterliegen. Entsprechend der Poisson-Statistik ist das Signal/Rausch-Verhältnis dann gleich der Wurzel aus der detektierten Photonenzahl. Damit ein hohes Signal/Rausch-Verhältnis erreicht wird, um unter Verwendung von nur vier Wellenlängen die Sauerstoffsättigung genau bestimmen zu können, muß der Fundus mit einer sehr hohen Bestrahlungsstärke beleuchtet, die Meßzeit stark verlängert oder das Reflexionssignal von einem ausgedehnten Areal gemittelt werden. Durch die maximal zulässige Exposition und die Fixationsunruhe des Auges sind diesen Größen Grenzen gesetzt.

Im Gegensatz dazu werden bei Anwenden der 76 Wellenlängenmethode durch die Anpassung der Modellfunktion die Meßfehler bei den einzelnen Wellenlängen ausgeglichen, wodurch die Anforderung an das Signal-/Rauschverhältnis um die Wurzel aus der Anzahl der verwendeten Wellenlängen reduziert ist. Damit ist eine genaue orts aufgelöste Messung der Sauerstoffsättigung bei geringer Probandenbelastung realisierbar.

Das zur Messung dienende reflektierte Licht besteht aus drei Hauptanteilen, wobei R_p der

1. transmittiertes Licht [R_t]
2. intern reflektiertes Licht (an den Erythrozyten) [R_i]
3. spiegelnd reflektiertes Licht (an der Gefäßwand) [R_g]
4. am retinalen Pigmentepithel reflektiertes Licht [R_p].

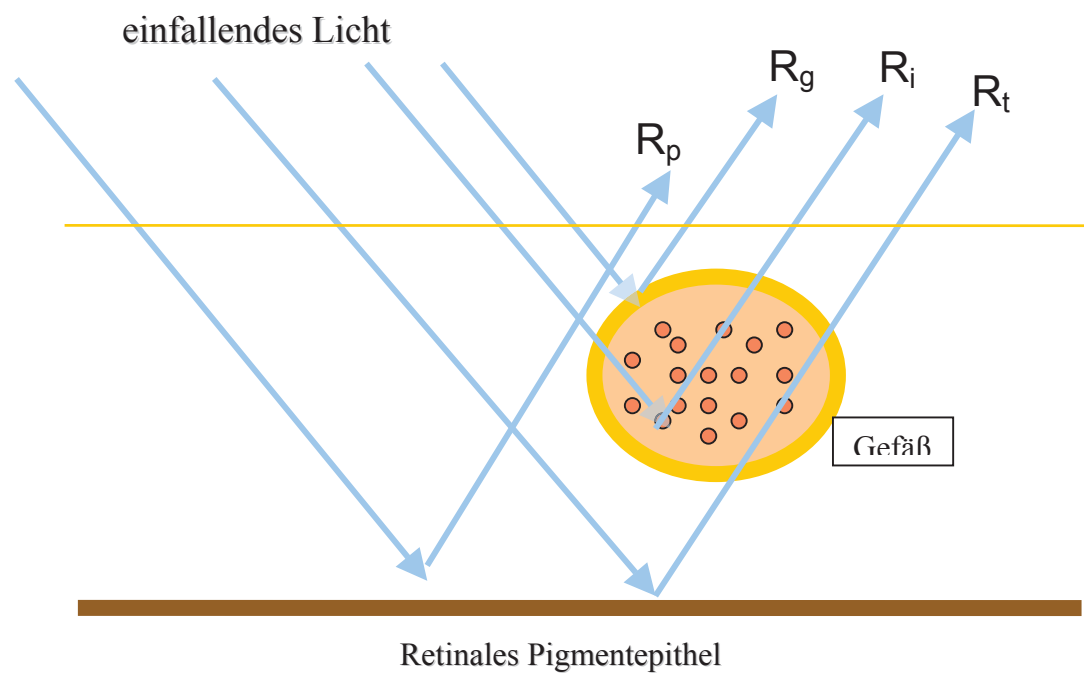


Abbildung 3.4: schematische, stark vereinfachte Darstellung der Lichtreflexe am Gefäß (gelber Kreis) eines Augenhintergrundes

Diese Anteile des reflektierten Lichtes werden in verschiedenem Umfang vom Sauerstoffgehalt des Blutes beeinflusst (Schweitzer und Hammer M 1999). Auch das vom retinalen Pigmentepithel reflektierte Licht des Augenhintergrundes, Reflexionen von außerhalb der

größeren Gefäße liegenden Erythrozyten und Reflexionen des Gewebes in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäße tragen zum gemessenen Lichtspektrum bei (Schweitzer et al. 2001).

3.3 Experimentelle Anordnung zur Imaging – Spektrometrie

Bei der Imaging-Spektrometrie handelt es sich um ein modernes Verfahren der nichtinvasiven Messung der Lichtreflexion am Augenhintergrund. Dabei entsteht ein Imaging Spektrum durch parallele Messungen verschiedener benachbarter Spektren längs eines beleuchteten Spaltes (Schweitzer et al. 1995). Dabei bietet die konfokale Imaging-Spektrometrie den Vorteil der Ortsauflösung, das heißt gleichzeitige Messung der Spektren benachbarter Orte. Somit ist es möglich, zum Beispiel die Sauerstoffsättigung über einem Gefäß abgegrenzt von seiner Umgebung zu bestimmen. Dabei beträgt die spektrale Auflösung weniger als 2 nm. Die Ortsauflösung beläuft sich am Fundus auf 7,5 μm entsprechend des Pixelabstandes des Detektorsystems.

Das Jena-Imaging-Ophthalm-Spektrometer besteht aus einer modifizierten Funduskamera RCS 250 (Carl Zeiss Jena, Deutschland), an die über einen Spektrographen CP 200 (Jobin Yvon, Longjumeau, Frankreich) eine ICCD-Kamera 576 S/RB (Princeton Instruments, Trenton NJ, USA) adaptiert ist (siehe Abbildung 3.5).

Durch einen Xenon-Blitz wird ein spaltförmiges Netzhautareal (mit einer Ausdehnung von $40\mu\text{m} \times 1.5\text{mm}$), in welchem sich durch vorheriges Einstellen ein Gefäß befindet, beleuchtet und konfokal auf dem Eingangsspalt des Spektrographen abgebildet. Durch den Spektrograph wird das Reflexionslicht zerlegt, während an seiner Ausgangsebene die intensivierte CCD-Matrix-Kamera ein komplettes Reflexionsspektrum zwischen 400nm und 710nm für jeden beleuchteten Ort aufzeichnet (Hammer et al. 1997).

Die Reflexionsspektren aller beleuchteten Fundusareale werden mit einer adäquaten Pixel-Entfernung von $7.8\mu\text{m}$ entlang einer Linie von 1.5mm Länge bei einer spektralen Auflösung von weniger als 2nm am Fundus gemessen. Die Energie pro Xenonblitz beträgt $12.8\mu\text{J}$ (entsprechend 8% der maximal zulässigen Bestrahlungsstärke). Dabei ist die Blitzdauer ca. 10ms. Die Positionierung eines Meßfeldes ist in Abbildung 3.6 beispielhaft dargestellt.

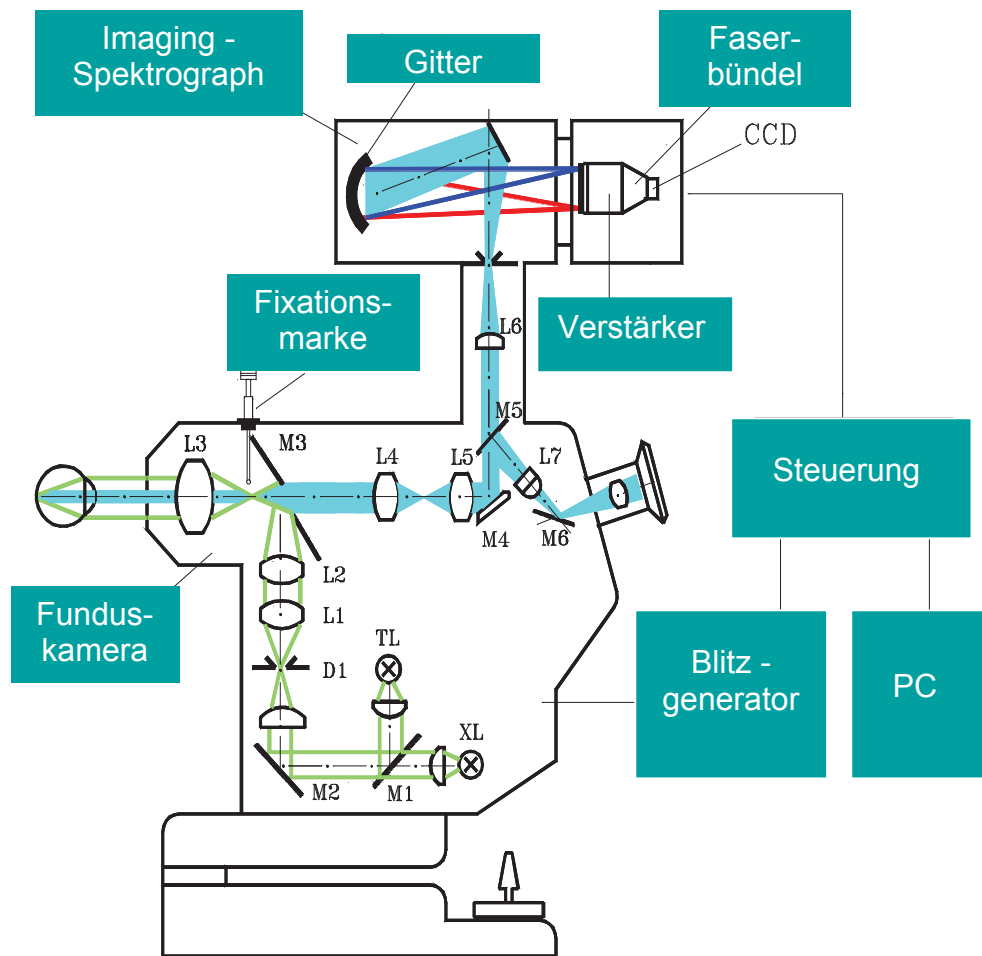


Abb. 3.5: Schematische Darstellung zum Aufbau des Jena-Imaging-Ophthalmospektrometers

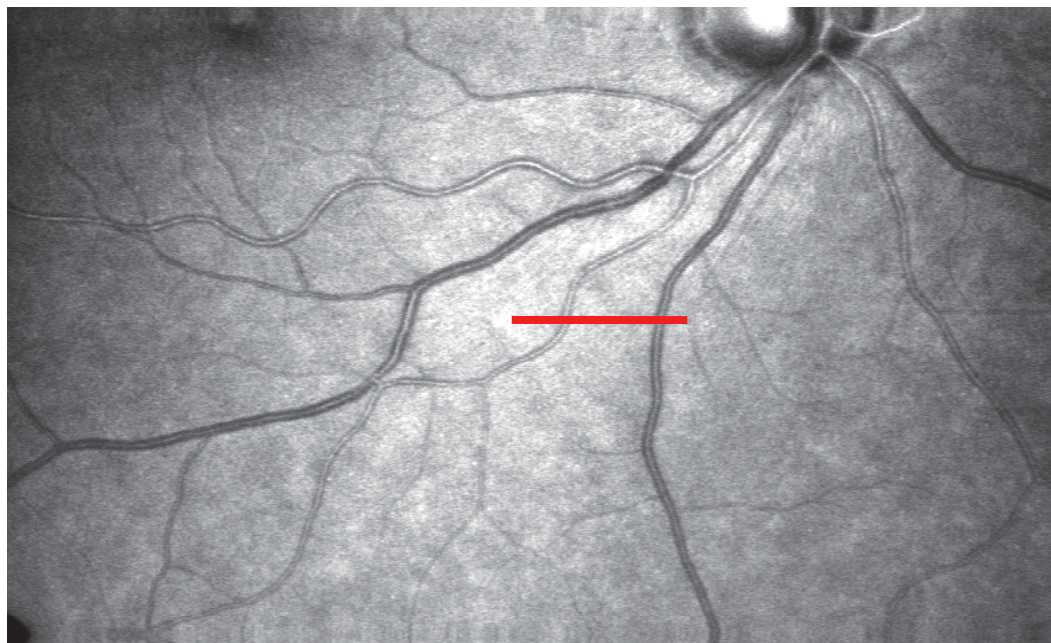


Abb. 3.6: Beispiel eines Fundusbildes mit zugehörigem Meßspalt über dem Netzhautgefäß

Das Ergebnis einer örtlich aufgelösten spektralen Messung ist ein Imaging-Spektrum mit der X-Achse als Ortokoordinate und der Y-Achse als Wellenlängenverlauf. In der Z-Achse ist die Reflexion dargestellt (siehe Abbildung 3.7).

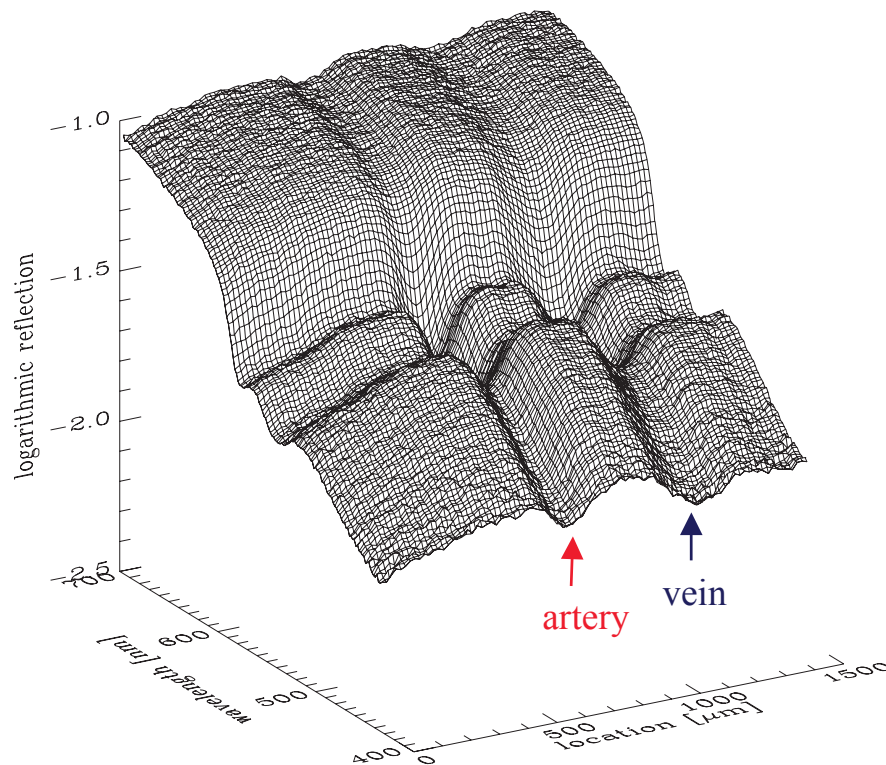


Abb. 3.7: 3-D-Darstellung eines Reflexionsspektrums über einer Arterie (li.) und einer Vene (re.)

Ein weiterer Vorteil der konfokalen Imaging-Spektrometrie besteht in der Messung der spektralen Information aller betrachteten Orte zur gleichen Zeit. Die Linse des untersuchten Auges liegt günstigerweise in der Aperturbenebene. Somit durchdringen alle von verschiedenen Lokalisationen des Fundus reflektierten Strahlen des Meßlichtes die Linse in derselben Region. Damit wirkt die spektrale Transmission der Linse als ein Faktor aller Spektren von allen Lokalisationen.

Das vom Fundus reflektierte Licht wird auf die Reflexion an einem kalibrierten Weiß-Reflexionsstandard (Spectralon, Reflexion 99%, Labsphere Inc., North Sutton, USA) eines Modellauges normiert. Zuvor werden sowohl von den Fundusmessungen als auch von den Modellaugenmessungen die Spektren des Dunkelstroms der Detektoranordnung subtrahiert. Die geometrisch-optischen Unterschiede zwischen Modellauge und Probandenauge werden durch eine Raumwinkelkorrektur berücksichtigt. Durch diese Berechnung werden die spektralen Eigenschaften der Lichtquelle, die spektrale Transmission des Ophthalmoskops und die spektralen Empfindlichkeitsunterschiede der Meßanordnung kompensiert. Die gemessenen

Fundusreflexionen sind somit die wahren Reflexionen des Augenhintergrundes. In der vorliegenden Arbeit wurden zur Berechnung der Sauerstoffsättigung die Reflexionen der Wellenlängen 510nm – 586nm herangezogen.

Die Nichtinvasivität der Methode ermöglicht einen schonenden und wiederholbaren Meßvorgang. Die gleichzeitige Erfassung aller reflektierten Wellenlängen während der Blitzdauer von 10ms bei der Imaging-Spektrometrie bedeutet einen besonders raschen Informationsgewinn. Spektrale Unterschiede an verschiedenen Orten sind wegen der gleichzeitigen Messung sehr genau bestimmbar. Außerdem werden somit falsche Meßwerte durch Blickbewegungen oder Lidschluß des Probanden minimiert (Hupfer U 1998).

Um möglichst exakte Messungen mit einem hohen Signal/Rausch-Verhältnis zu gewährleisten, wurden jeweils sechs Messungen an jedem Meßort durchgeführt und das Reflexionsspektrum dieser Einzelmessungen aufgezeichnet. Nach Auswertung der sechs Einzelmessungen wurde aus den Ergebnissen ein Mittelwert bestimmt, welcher bei den weiteren Rechnungen verwendet wurde.

3.4 Auswahl der Probanden

3.4.1 Beschreibung der Probandengruppen

Die Messungen wurden an insgesamt 56 Probanden durchgeführt. Dabei wurde jeweils nur ein Auge des jeweiligen Probanden gemessen.

Unter den 28 Augengesunden, deren Durchschnittsalter 30,6 Jahre betrug, waren 14 weibliche und 14 männliche Probanden.

Bei den 28 Diabeteskranken, deren Durchschnittsalter 44,4 Jahre betrug, fanden sich 11 weibliche und 17 männliche Probanden. 16 Patienten waren an Diabetes Typ 1 erkrankt, 11 waren Diabetiker vom Typ 2.

Insgesamt fanden sich 5 Raucher unter den Augengesunden (18 %) und 10 Raucher unter den Diabeteskranken (36 %) (siehe Tabelle 3.4.1).

Tabelle 3.1: statistische Verteilung der Probandengruppen

Probanden	Anzahl	davon weiblich/	männlich	Alter (in a)	Durchschnitts- alter (in a)	Raucher
gesamt	56	25	31	18-62	36.7	15
Gesunde	28	14	14	19-62	30.6	5
Diabeteskranke gesamt	28	11	17	18-61	44.4	10
Diab. Typ 1	16	5	11	18-52	36.8	6
Diab. Typ 2	12	6	6	23-61	54.4	4

Die Untersuchung fand entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki 1994 und mit Zustimmung der örtlichen Ethik-Kommission statt (Beschuß 0348-11/99 vom 19.09.2000). Vor den Messungen fand mit jedem einzelnen Probanden ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Ablauf und Ziel des Versuches statt. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, daß die Teilnahme freiwillig geschieht und das Einverständnis jederzeit widerrufbar ist. Es wünschte jedoch keiner der Teilnehmer den Abbruch der Untersuchung.

3.4.2 Einschluß- und Ausschlußkriterien

Als Einschlußkriterien bei der Auswahl der nicht an Diabetes mellitus erkrankten Probanden galten:

- keine bekannten chronischen Erkrankungen, insbesondere im Sinne von arterieller Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus beziehungsweise Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Probandenalter ≥ 16 Jahre
- anamnestisch keine wesentlichen Augenerkrankungen bzw. Operationen am Auge
- keine klinisch sichtbaren Fundusveränderungen, hier vor allem durch vaskuläre Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen
- gut beurteilbare Gefäßverhältnisse
- Fernvisus, korrigiert ≥ 0.8
- ausreichende Mydriasis (erweiterte Pupille) > 6 mm
- gute Fixation und Compliance, insbesondere bei Messungen während der Atmung von 100% Sauerstoff

Als Einschlußkriterien bei der Auswahl der an Diabetes mellitus erkrankten Probanden galten:

- bekannter Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- Probandenalter ≥ 16 Jahre
- anamnestisch keine vorbekannten Augenerkrankungen
- klinisch keine oder milde nichtproliferative Retinopathia diabetica; ansonsten keine weiteren sichtbaren Fundusveränderungen, hier vor allem durch vaskuläre Erkrankungen oder andere Stoffwechselerkrankungen
- Fernvisus, korrigiert ≥ 0.8
- ausreichende Mydriasis (erweiterte Pupille) > 6 mm
- gute Fixation und Compliance, insbesondere bei Messungen während der Atmung von 100% Sauerstoff

Als Ausschlußkriterien wurden für alle Probanden festgelegt:

- nicht verwertbare Messungen/ Reflexionsspektren
- Fundusveränderungen durch systemische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, hämatologische Erkrankungen, systemische Vaskulitiden, sowie Diabetes mellitus mit mäßiger bis schwerer nichtproliferativer und proliferativer Retinopathia diabetica, bzw. bereits erfolgte Laserkoagulation
- ophthalmologische Erkrankungen wie retinale arterielle und venöse Gefäßverschlüsse, vaskuläre Anomalien, degenerative Netzhauterkrankungen, provozierte Linsentrübung, dichte Glaskörpertrübungen, zentrale Hornhauttrübungen, Entzündungen der vorderen oder hinteren Augenabschnitte, Glaukom (insbesondere Normaldruckglaukom mit vasospastischer Komponente), IOP > 21 mmHg, Zustand nach Netzhautoperationen
- dauerhafte Einnahme von vor allem vasoaktiven Medikamenten, wie zum Beispiel ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Sympathomimetika sowie von Acetylsalicylsäure

3.5 Ablauf der Sauerstoffsättigungsmessung an Gesunden und diabeteskranken Probanden

3.5.1 Vorbereitung der Messungen

Bevor ein Proband in die Untersuchung eingeschlossen werden konnte, wurde eine gezielte Anamnese bezüglich der Ein- und Ausschlußkriterien erhoben. Daneben wurden Alkohol- und Nikotinabusus, sowie häufiger Konsum kreislaufwirksamer Substanzen wie Kaffee, schwarzer Tee und chronische Medikamenteneinnahme erfragt. Jeder Proband wurde augenärztlich untersucht, wobei anhand der Beurteilung des Augenhintergrundes eine Klassifikation des Stadiums der Retinopathia diabetica bei den Diabeteskranken erfolgte (siehe Ausschlußkriterien unter 3.4.1). Neben einer Bestimmung des Fernvisus und des Blutdruckes erfolgte die Messung des intraokularen Druckes (IOP) durch kontaktlose Druckmessung (mittels „CT-20D“ – computerized non contact tonometer, Topcon Corporation, Japan).

Bei den diabeteskranken Probanden wurden zusätzlich der Blutzuckerwert und der HbA_{1c}-Wert im Blut bestimmt.

Bei einem IOP im Normbereich (bis 21 mmHg) wurde die Pupille des zu messenden Auges medikamentös mit Tropicamid (Mydriaticum Stulln[®], Pharma Stulln GmbH, Nabburg, Deutschland), welches nicht vasoaktiv wirksam ist, auf mindestens 6mm Durchmesser erweitert. Anschließend wurden die Augen mit Hilfe einer Spaltlampenmikroskopie der vorderen Augenabschnitte, indirekter Funduskopie inklusive Beurteilung des hinteren Augenpols mit der +90dpt-Vorsatzlinse nach VOLK an der Zeiss-Spaltlampe sowie der Netzhautperipherie mit der +20dpt-Vorsatzlinse nach VOLK unter Zuhilfenahme eines Kopfophthalmoskops oder Bonioskops augenfachärztlich untersucht. Dabei lag der Schwerpunkt der Untersuchung auf der Beurteilung des Gefäßstatus wie zum Beispiel Verlauf der Gefäße, Gefäßdurchmesser, Reflexbild der Gefäßwand, Kaliberschwankungen, pathologische Veränderungen der Netzhaut und der Netzhautgefäße zum Beispiel aufgrund von Diabetes mellitus (Klassifikation der Retinopathia diabetica) und Hypertonie (siehe Ausschlußkriterien unter 3.4.2), etc.

Nach Abschluß der Voruntersuchung wurde der Weißabgleich des Ophthalmospektrometers an einem Modellauge durchgeführt (siehe Kap. 3.3.).

3.5.2 Provokation durch Atmung reinen Sauerstoffes

Da es Ziel dieser Arbeit war, Unterschiede in der Sauerstoffutilisation und den Kreislaufregulationsmechanismen bei Diabeteskranken und Stoffwechselgesunden aufzuzeigen, war eine geeignete Störgröße erforderlich, die zeitlich und logistisch im Ablauf der Messungen bei gegebener Versuchsanordnung realisierbar sein mußte.

Mögliche Provokation des Stoffwechsels kann einerseits durch vermehrtes Angebot zu verarbeitenden Substrates erreicht werden (z.B. mittels Glukose). Dabei zeigten sich bei Diabeteskranken jedoch nur geringe Veränderungen der venösen Sauerstoffsättigung (siehe (Wildner 2006). Bursell et al. zeigten hingegen, daß der retinale Blutfluß bei Diabeteskranken geringer ist als in der Vergleichsgruppe Gesunder. Dieser erhöht sich jedoch bei einem akuten Substratangebot – in diesem Fall durch provozierten Anstieg des Blutglukosespiegels (Bursell et al. 1996).

Andererseits ist ein erhöhtes Sauerstoffangebot für eine deutliche Aktivierung des Stoffwechsels verantwortlich. Deshalb schien die Provokation durch Sauerstoff die geeignete Lösung zu sein. Während damit zu rechnen ist, daß die Gefäße in der gesunden Netzhaut bei Angebot von reinem Sauerstoff die Blutzufuhr durch Konstriktion reduzieren, war ein anderes Verhalten bei Diabeteskranken zu erwarten. Zum zeitlichen Ablauf der Messungen siehe Abbildung 3.8 und Kapitel 3.5.3 .

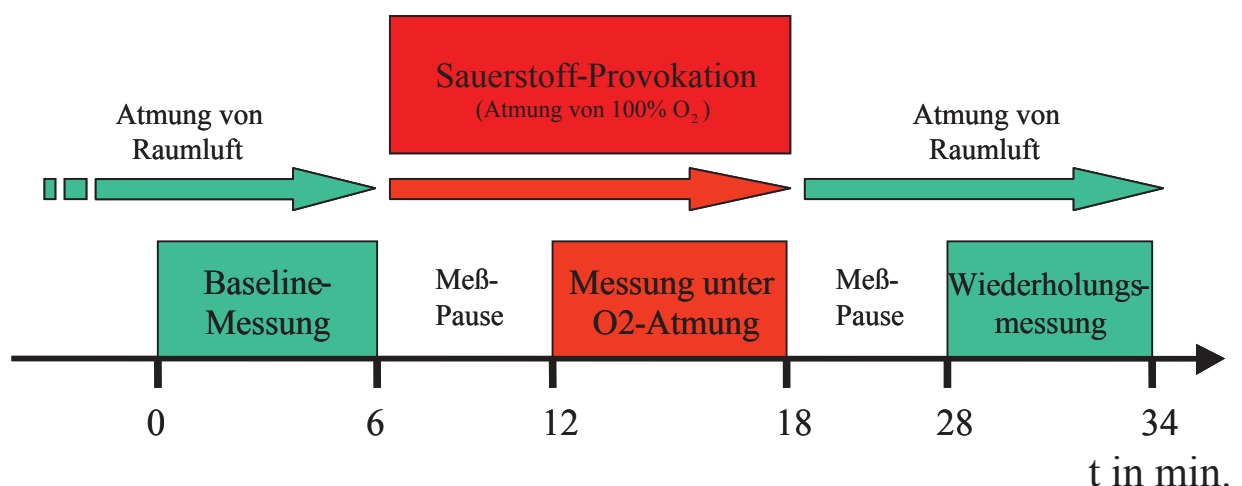


Abbildung 3.8: Schema zum Ablauf der Sauerstoffmessungen

3.5.3 Ablauf der Messung

Der Proband positionierte sich vor dem Jena-Imaging-Ophthalmospektrometer sitzend in einer für die Untersuchung am besten geeigneten und für ihn möglichst angenehmen Haltung. Der Proband war dazu angehalten, die im Jena-Imaging-Ophthalmospektrometer befindliche Marke bzw. einen externen Leuchtpunkt zu fixieren. Durch entsprechendes Bewegen der Fixationsmarke konnte sich der Untersucher das am besten zur Messung geeignete Netzhautareal mit den darin verlaufenden Gefäßen einstellen. Dabei wurden bei jedem Probanden an nur einem Auge in maximal 4 Quadranten jeweils eine Vene und eine Arterie in einem Abstand von circa einem Papillendurchmesser vom Papillenrand gemessen. Die Auswahl des rechten oder linken Auges erfolgte in Abhängigkeit von der besseren Meßbarkeit der Gefäße oder bei beidseits guten Verhältnissen zufällig, da frühere Messungen bereits zeigten, daß keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Blutflußparameter zwischen rechtem und linkem Auge existieren [siehe auch (Chahal et al. 1985, Schweitzer et al. 1999)].

Bei nahezu parallelem Verlauf eines arteriellen und venösen Gefäßes, die beide das gleiche Netzhautareal versorgten, wurden beide Gefäße in einem Meßvorgang gemessen.

Wurde vom Probanden während der Messung das Augenlid geschlossen bzw. die Markierung nicht exakt fixiert, wurde die Messung wiederholt.

Es wurden nur die Gefäße zur Untersuchung herangezogen, die nahezu vertikal verliefen, um eine möglichst senkrechte Stellung zum Meßfeld, welches horizontal angeordnet ist, zu gewährleisten. Somit konnte der Meßfehler durch schräge Gefäßanschnitte gering gehalten werden. Ein repräsentatives Netzhautareal zeigt Abbildung 3.6 .

Nach der ersten Meßreihe (sechs Einzelmessungen an jedem Untersuchungsort) bei Raumluft wurde dem Probanden über ein Mundstück mit Sauerstoffreservoir, welches über ein Schlauchsystem in Verbindung zu einer Sauerstoffflasche stand, 100-prozentiger Sauerstoff zur Atmung angeboten. Dabei wurde die Nasenatmung (mit evtl. resultierender Einatmung von Mischluft) durch Zuhilfenahme einer Nasenklemme verhindert. Als Aufsättigungszeit wurden (in Bezug auf Erfahrungen bei früheren Messungen z.B. durch Schweitzer et al. oder (Blum et al. 2001)) sechs Minuten veranschlagt. Unter laufender Atmung reinen Sauerstoffs schloß sich die zweite Meßreihe in derselben Reihenfolge der Quadranten an. Damit betrug die

Gesamtbeatmungsdauer ca. 12 Minuten. Erst danach atmete der Proband wieder Raumluft. Nach einer weiteren Pause von 10 Minuten [siehe auch (Fallon et al. 1985)] erfolgte die dritte und damit letzte Meßreihe, diesmal wieder unter Atmung von normaler Raumluft (siehe Abbildung 3.8). Während der Meßreihen wurden jeweils nach den sechs Einzelmessungen eines Meßfeldes die Rohdaten der Ausgabe des Spektrometers mit entsprechender probanden-, orts- und zeitbezogener Zuordnung gespeichert. Dabei beziehen sich die Ortsangaben auf die Funduseinteilung, wie sie klinisch üblich erfolgt:

- I. temporal oberer Quadrant
- II. nasal oberer Quadrant
- III. nasal unterer Quadrant
- IV. temporal unterer Quadrant

Die zeitliche Zuordnung bezieht sich hingegen auf die Folge der drei Meßreihen vor während und nach Sauerstoffgabe.

Bei Messungen an Arteriolen und Venolen in vier Quadranten jeweils vor, während und nach Sauerstoffatmung war es dementsprechend erforderlich, pro Patient minimal 72 Einzelmessungen (6 Einzelmessungen x 4 Quadranten x 3 Meßzeiten = 72 Einzelmessungen bei gleichzeitiger Messung von Arteriole und Venole) bzw. maximal 144 Einzelmessungen durchzuführen (6 Einzelmessungen x 4 Quadranten x 3 Meßzeiten x 2 Gefäßtypen (Arteriole/Venole) = 144 Einzelmessungen). Zur globalen Charakterisierung der einzelnen Probanden wurde weiterhin ein Mittelwert der arteriellen bzw. der venösen Sauerstoffsättigung aus allen arteriellen bzw. venösen Einzelmessungen gebildet.

3.6 Ergebniserhebung

Die sechs ermittelten Einzelbilder jeder Messung wurden zunächst auf dem Meßcomputer durch die Software WinSpec V1.6.2 (Princeton Instruments®) in einer Datei zusammengefaßt. Die gespeicherten Rohdaten wurden per Datenträger auf einen leistungsfähigeren Rechner übertragen und aufgearbeitet. Auf diesem fand zuerst wieder die Entpackung in 6 Einzeldaten statt. Anschließend wurden aus den spektrometrisch ermittelten Daten mit Hilfe eines Algorithmus des Programms „Oxysat“, welches im Bereich Experimentelle Ophthalmologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena entsprechend dem verwendeten Modell zur Sauerstoffsättigung entwickelt worden war, die Werte der Sauerstoffsättigung im jeweils gemessenen Gefäß

errechnet und in tabellarischer Form ausgegeben. Alle ermittelten Sauerstoffwerte wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft®) zusammengefaßt.

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte größtenteils mit dem Programm SPSS für Windows® (SPSS Inc., Brosius und Brosius 1995), einfachere Berechnungen hingegen direkt in Excel®. Dabei erfolgte nach üblichen statistischen Grundsätzen zunächst eine Testung der Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Testes, wobei von einer signifikanten Normalverteilung ausgegangen wurde, wenn $p \leq 0,2$ betrug.

Im Falle eines positiven Tests auf Normalverteilung wurde für den Nachweis von Änderungen der Sauerstoffsättigung innerhalb der jeweiligen Probandengruppen der T-Test für verbundene Stichproben verwendet. Lag keine Normalverteilung vor, kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Bei allen anderen statistischen Vergleichen (Unterschiede zwischen Diabetikern und Gesunden, Männern und Frauen oder Rauchern und Nichtrauchern) wurde der T-Test für unabhängige Stichproben, bzw. bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung der Daten der Mann-Whitney-White-Test angewendet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Ergebnisse wurde bei diesen Tests angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $\leq 5\%$ lag ($p \leq 0,05$). Bei Irrtumswahrscheinlichkeiten $\leq 1\%$ wurden die Ergebnisse als hochsignifikant betrachtet ($p \leq 0,01$), in einem Bereich von 5-10% hingegen als Tendenz diskutiert.

Obwohl in jedem möglich meßbaren Quadranten Einzelwerte bestimmt wurden, die zur Unterscheidung der Sauerstoffsättigung in den einzelnen Quadranten herangezogen werden können, wurden für die statistischen Vergleiche nur je ein Mittelwert der venösen sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung pro Auge verwendet und in den Streudiagrammen graphisch zur Darstellung gebracht.

Zur graphischen Darstellung der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der Sauerstoffsättigungsdifferenzen bei Diabetikern und Gesunden wurden Balkendiagramme erstellt. Um die Ergebnisse auf einen linearen Zusammenhang von Alter, Diabetesdauer, Blutzuckerwert bzw. dem HbA_{1c}-Wert untersuchen zu können wurde eine Regressionsanalyse

der erhobenen Sauerstoffsättigungswerte bei Diabetikern und Gesunden durchgeführt. Anschließend wurde der lineare Zusammenhang mittels einer Regressionsgeraden und des Bestimmtheitsmaßes R^2 angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebniserhebung

Die folgenden Ergebnisse wurden wie in Kapitel 3.5 und 3.6 beschrieben auf der Basis gemessener Reflexionsspektren und deren Umwandlung in Sauerstoffsättigungswerte berechnet.

Zunächst war von Interesse, ob sich die Sauerstoffsättigungswerte des retinalen Blutes durch die Atmung reinen Sauerstoffes überhaupt beeinflussen lassen. Danach schließen sich die Werte an, die eine Aussage darüber treffen lassen, ob sich die Probandengruppen in bestimmten Reaktionen voneinander unterscheiden haben (ab Kapitel 4.4).

4.2 Ergebnisse der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der mittleren arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz bei Gesunden

Die Messungen an Gesunden ergaben folgende arteriellen und venösen Werte der Sauerstoffsättigung mit den zugehörigen Sauerstoffsättigungsdifferenzen (siehe Tabelle 4.1 sowie im Vergleich zu den Diabetikern Abbildung 4.1):

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten (arteriell, venös und arterio-venöse Differenz) vor und während, sowie während und nach Sauerstoffatmung. Dabei stieg die arterielle Sauerstoffsättigung um 4,6% von $95,0(\pm 0,28)\%$ vor Sauerstoffatmung auf $99,6(\pm 0,27)\%$ während Sauerstoffatmung, um bei erneuter Atmung von Raumluft wieder auf $95,8(\pm 0,31)\%$ ($\Delta=3,8\%$) abzufallen. Mit einer Steigerung um 23,1% des Ausgangswertes stieg die venöse Sauerstoffsättigung von $54,7(\pm 1,22)\%$ vor Sauerstoffatmung auf $77,8(\pm 1,09)\%$ während Sauerstoffatmung und fiel dann um 22,7% wieder auf $55,1(\pm 1,29)\%$ zurück. Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz hingegen sank während der Sauerstoffatmung von $39,9(\pm 1,12)\%$ vor Sauerstoffatmung um 18,1% auf $21,8(\pm 1,0)\%$ und stieg danach wieder um 18,6% auf $40,4(\pm 1,25)\%$.

Die Werte vor und nach Sauerstoffatmung unterschieden sich in allen Parametern nicht signifikant voneinander.

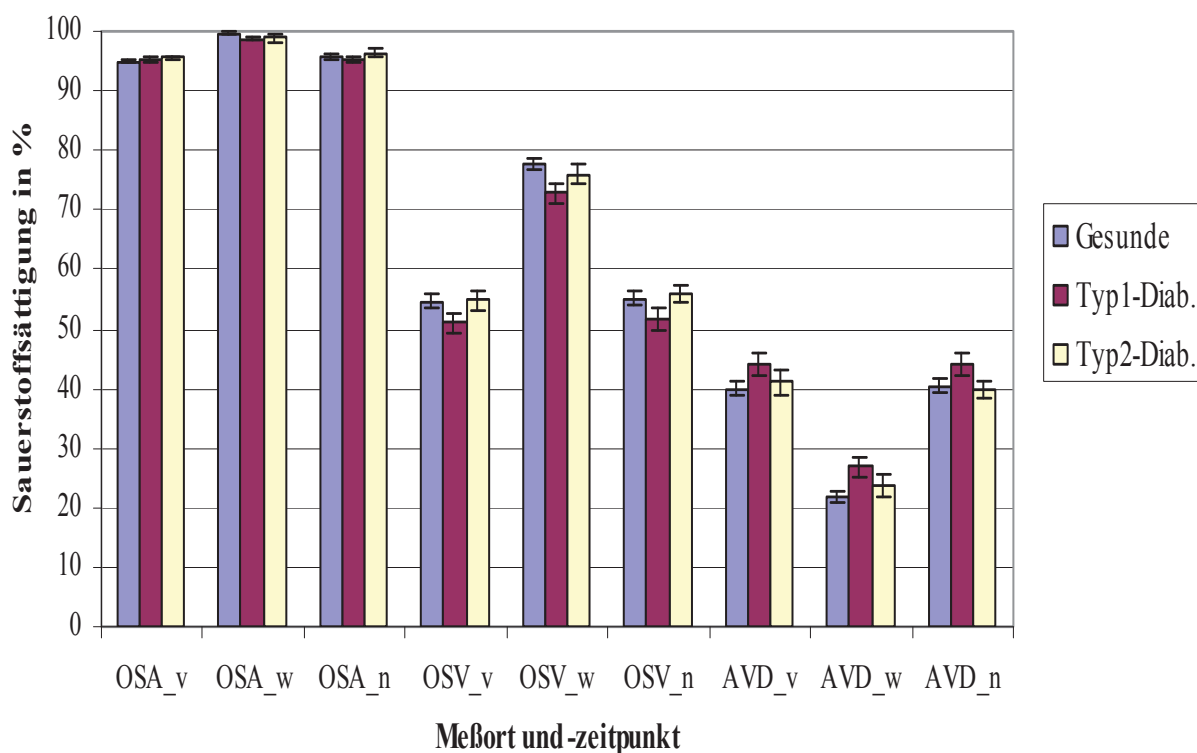


Abbildung 4.1: Säulendiagramm zur Darstellung der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigungswerte sowie der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz jeweils bei Gesunden (blau), Diabetikern Typ 1 (bordeaux) und Typ 2 (gelb)

4.3 Ergebnisse der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung sowie der mittleren arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz bei allen Diabeteskranken, Diabetikern Typ 1 und Typ 2

Bei der Gesamtheit der Diabeteskranken verhielten sich die Veränderungen der Sauerstoffsättigungswerte ähnlich wie bei den Gesunden: von 95,4($\pm 0,40$)% vor Sauerstoffatmung um 3,5% auf 98,6($\pm 0,32$)% während Sauerstoffatmung steigend und danach wieder mit einem Endwert von 95,7($\pm 0,39$)% um 3,2% niedriger; venös stieg die Sauerstoffsättigung von 52,7($\pm 1,21$)% um 21,5% auf 74,2($\pm 1,23$)% während Sauerstoffatmung und fiel danach wieder um 20,8% auf 53,6($\pm 1,33$)%. Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz hingegen sank während der Sauerstoffatmung von 42,8($\pm 1,40$)% vor Sauerstoffatmung um 17,2% auf 25,6($\pm 1,29$)% und stieg danach wieder um 16,6% auf 42,2($\pm 1,24$)% (siehe Abbildungen 4.1 und 4.2).

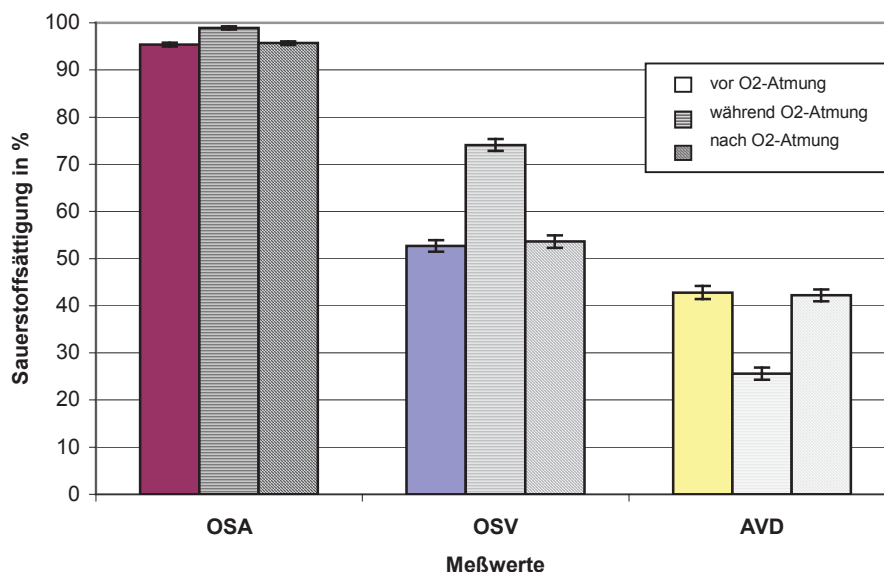


Abbildung 4.2: Säulendiagramm zur Darstellung der mittleren arteriellen und venösen Sauerstoffsättigungswerte sowie der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz der gesamten Diabetiker jeweils vor, während und nach Sauerstoffatmung

Bei differenzierter Betrachtung unterschieden sich die Werte der Diabetiker Typ 1 und der Diabetiker Typ 2 jedoch deutlich voneinander und auch von den bei Gesunden gemessenen Sauerstoffsättigungswerten.

Die Typ-1-Diabetiker wiesen Ausgangswerte von $95,3(\pm 0,65)\%$ auf, welche während Sauerstoffatmung um 3,5% auf $98,8(\pm 0,32)\%$ stiegen und nach Wiederatmung von Luft um 3,6% niedriger bei $95,2(\pm 0,40)\%$ lagen. Venös stiegen die Werte von $51,1(\pm 1,67)\%$ um 21,7% auf $72,8(\pm 1,71)\%$ und fielen dann erneut um 21,2% auf $51,6(\pm 2,01)\%$. Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz sank von $44,1(\pm 1,84)\%$ vor Sauerstoffatmung um 17,2% auf $26,9(\pm 1,75)\%$ während Sauerstoffatmung und stieg danach wieder um 17,3% auf $44,2(\pm 1,81)\%$.

Die Typ-2-Diabetiker hingegen wiesen Ausgangswerte von $95,5(\pm 0,36)\%$ auf, welche während Sauerstoffatmung um 3,4% auf $98,9(\pm 0,63)\%$ stiegen und nachfolgend um 2,5% niedriger bei $96,4(\pm 0,70)\%$ lagen. Venös stiegen die Werte von $54,8(\pm 1,67)\%$ um 21,1% auf $75,9(\pm 1,67)\%$ und fielen dann erneut um 19,9% auf $56,0(\pm 1,38)\%$. Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz sank von $41,1(\pm 2,13)\%$ vor Sauerstoffatmung um 17,4% auf $23,7(\pm 1,87)\%$ während Sauerstoffatmung und stieg danach wieder um 16,1% auf $39,8(\pm 1,39)\%$.

Die Atmung von reinem Sauerstoff führte bei allen Probandengruppen zu einer (hoch-)signifikanten Erhöhung der arteriellen ($p < 0,018$) und der venösen Sauerstoffsättigung ($p < 0,0001$). Entsprechend sank die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz während Sauerstoffatmung ebenfalls hochsignifikant.

Die Normalisierung nach Wiederatmen von Raumluft führte im Mittel zu weitgehend ähnlichen Werten der Sauerstoffsättigung wie sie als Ausgangswerte bestimmt worden waren. Lediglich bei Typ-2-Diabetikern konnte ein signifikanter Unterschied vor und nach Sauerstoffatmung nachgewiesen werden ($p = 0,038$): die arterielle Sauerstoffsättigung blieb auch 10 Minuten nach Wiederatmen von Raumluft erhöht. Gleiches konnte für die venöse Sauerstoffsättigung nachgewiesen werden.

Bei allen anderen oben genannten Ergebnissen ist erkennbar, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten und denen nach Sauerstoffatmung bestand. Zwischen den arteriellen Sauerstoffsättigungswerten während und nach Atmung reinen Sauerstoffs bei Diabetes Typ 2 ließ sich jedoch statistisch ein „nur“ signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0,039$), welcher sich in den anderen Probandengruppen als hochsignifikant darstellte (Sauerstoffsättigungswerte siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Werte der Sauerstoffsättigung aller Probandengruppen in Prozent (Angabe des Standardfehlers der Mittelwerte in Klammern)

Probandengruppe:	OSA_v	OSA_w	OSA_n
Gesunde	95,0 (0,28)	99,6 (0,27)	95,8 (0,31)
Diabetiker gesamt	95,4 (0,40)	98,9 (0,32)	95,7 (0,39)
Diabetiker Typ 1	95,3 (0,65)	98,8 (0,32)	95,2 (0,40)
Diabetiker Typ 2	95,5 (0,36)	98,9 (0,63)	96,4 (0,70)
Probandengruppe:	OSV_v	OSV_w	OSV_n
Gesunde	54,7 (1,22)	77,8 (1,09)	55,1 (1,29)
Diabetiker gesamt	52,7 (1,21)	74,1 (1,23)	53,6 (1,33)
Diabetiker Typ 1	51,1 (1,67)	72,8 (1,71)	51,6 (2,01)
Diabetiker Typ 2	54,8 (1,67)	75,9 (1,67)	56,0 (1,38)
Probandengruppe:	AVD_v	AVD_w	AVD_n
Gesunde	39,9 (1,12)	21,8 (1,0)	40,4 (1,25)
Diabetiker gesamt	42,8 (1,40)	25,6 (1,29)	42,2 (1,24)
Diabetiker Typ 1	44,1 (1,84)	26,9 (1,75)	44,2 (1,81)
Diabetiker Typ 2	41,1 (2,13)	23,7 (1,87)	39,8 (1,39)

4.4 Ergebnisse des Vergleiches zwischen den Probandengruppen

4.4.1 Vergleich zwischen Gesunden und allen Diabetikern

Im Vergleich zwischen Gesunden und Diabetikern unterschieden sich die venösen Sauerstoffsättigungswerte sowie die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz während Sauerstoffatmung signifikant.

OSV_w Gesunde: 77,8 (1,09) OSV_w Diabetiker: 74,1 (1,23) $\Delta = 3,7\%$; $p = 0,032$

AVD_w Gesunde: 21,8 (1,00) AVD_w Diabetiker: 25,6 (1,29) $\Delta = 3,8\%$; $p = 0,026$

(Werte der Sauerstoffsättigung in %, Angabe des Standardfehlers der Mittelwerte in Klammern)

Mit einer Signifikanz von $p=0,068$ unterschieden sich tendenziell auch die arteriellen Sauerstoffsättigungswerte während Sauerstoffatmung [Gesunde 99,6% ($\pm 0,27$), Diabetiker 98,8% ($\pm 0,32$)].

4.4.2 Vergleich zwischen Gesunden und Diabetikern Typ 1

Hier zeigten sich signifikante Unterschiede bei der venösen Sauerstoffsättigung während Atmung reinen Sauerstoffs (bei Gesunden um ca. 5% höher als bei Typ-1-Diabetikern), sowie bei den arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen vor und während Sauerstoffatmung (bei Gesunden ca. 4-5% niedriger als bei Typ-1-Diabetikern). Tendenziell lagen die arteriellen Werte bei gesunden Probanden während Sauerstoffatmung um circa ein Prozent höher als bei den Diabeteskranken (siehe Tabelle 4.2 und Abbildung 4.3).

Tabelle 4.2: Werte der Sauerstoffsättigung in Prozent (Angabe des Standardfehlers der Mittelwerte in Klammern)

Gruppe:	OSA_w	OSV_w	AVD_v	AVD_w	AVD_n
Gesunde	99,6 (0,27)	77,8 (1,09)	40 (1,08)	21,8 (1,00)	40,4 (1,25)
Diabetes Typ1	98,8 (0,32)	72,8 (1,71)	44,1 (1,84)	26,9 (1,75)	44,2 (1,81)
Signifikanz	0,070	0,014	0,043	0,009	0,076

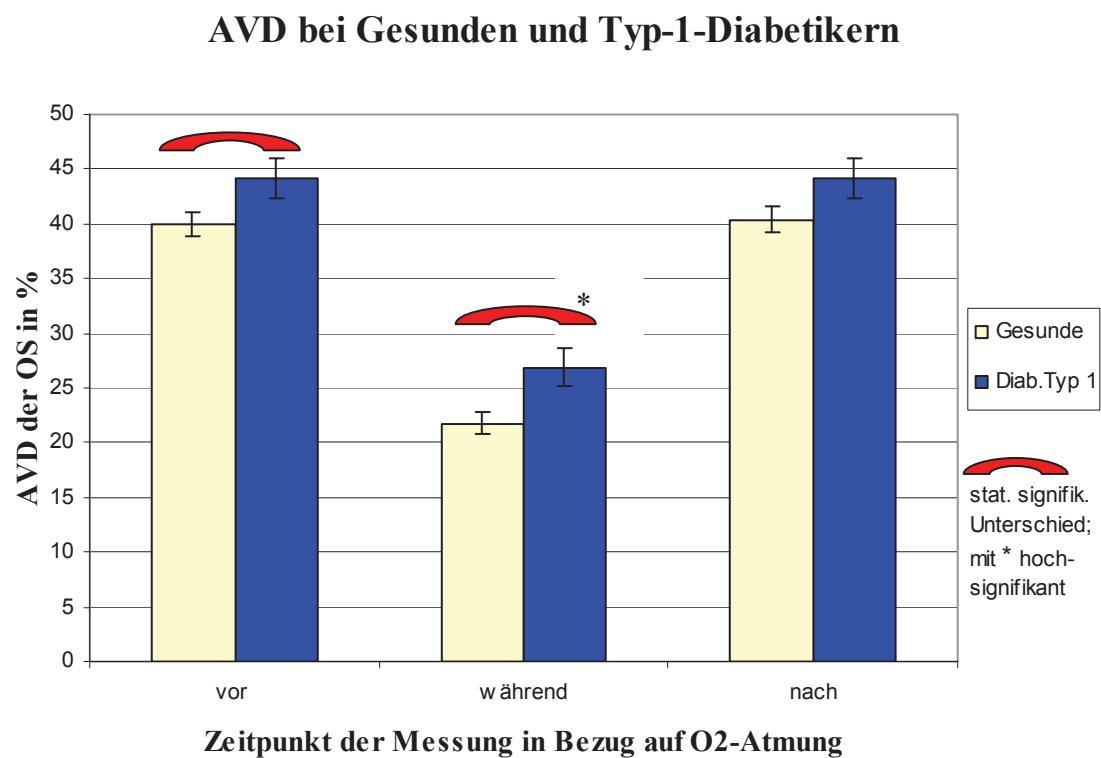


Abbildung 4.3: graphische Darstellung der AVD vor, während und nach O₂-Atmung bei Gesunden und Typ-1-Diabetikern (* = hochsignifikanter Unterschied)

4.4.3 Vergleich zwischen Gesunden und Typ-2-Diabetikern

Beim Vergleich dieser zwei Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Sauerstoffsättigungswerte vor, während oder nach Sauerstoffatmung.

4.4.4 Vergleich zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern

Prinzipiell ergaben sich bei unseren Messungen keine signifikanten Unterschiede in den Sauerstoffsättigungswerten zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern.

Bei der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz nach Sauerstoffatmung zeichnete sich jedoch eine statistisch nicht signifikante Tendenz ab ($p=0,076$), wobei die Sauerstoffsättigungswerte der Typ-1-Diabetiker niedriger als die der Typ-2-Diabetiker lagen (siehe auch Tab. 4.1):

mittlere AVD_n bei Typ-1-Diabetikern = 44,2 % ($\pm 1,81$)

mittlere AVD_n bei Typ-2-Diabetikern = 39,8 % ($\pm 1,39$)

4.5 Abhängigkeiten von verschiedenen Parametern

4.5.1 Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Alter und Geschlecht der Probanden

Vorwegzunehmen ist, daß in der Gesamtheit aller Diabetiker und der gesunden Probanden keine Normalverteilung bezüglich des Alters vorlag. Die Abbildung 4.4 zeigt die demographische Verteilung des untersuchten Probandengutes.

Unter keiner Probandengruppe konnte eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigungswerte vom Geschlecht der Probanden eruiert werden.

Des weiteren wurde keine Abhängigkeit zwischen Diabetesdauer und Alter unter den Diabeteskranken festgestellt.

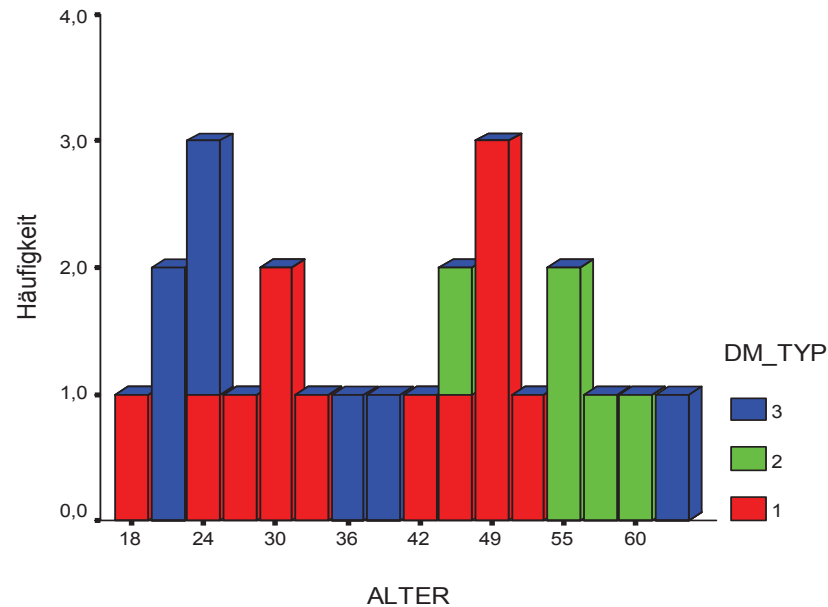


Abbildung 4.4: Balkendiagramm mit Zuordnung der jeweiligen Probandengruppe („DM_Typ 3“ entspricht der Gruppe der Gesunden)

Eine Abhängigkeit sowohl der venösen als auch der arteriellen Sauerstoffsättigungswerte, sowie der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen vom Alter der Probanden war unter den gesunden Probanden nicht festzustellen.

Anders verhielt es sich bei der Gesamtheit der diabeteskranken Probanden. Hier zeigten sich nicht nur eine Altersabhängigkeit der venösen Sauerstoffsättigung vor Sauerstoffatmung, sondern auch nach Atmung reinen Sauerstoffs sowie der zugehörigen arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen in folgendem Zusammenhang:

$$\text{OSV_vor (\%)} = 0,216 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 43,12 (\%) \quad (5)$$

\uparrow \uparrow
 Irrtumswahrscheinlichkeit: (0,013) (0,000)

und tendenziell:

$$\text{AVD_vor (\%)} = -0,177 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 50,69 (\%) \quad (6)$$

\uparrow \uparrow
 Irrtumswahrscheinlichkeit: (0,088) (0,000)

sowie:

$$\text{OSV_nach (\%)} = 0,313 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 39,63 (\%) \quad (7)$$

Irrtumswahrscheinlichkeit: $\begin{matrix} \uparrow & \uparrow \\ (0,000) & (0,000) \end{matrix}$

und:

$$\text{AVD_nach (\%)} = -0,291 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 55,18 (\%) \quad (8)$$

Irrtumswahrscheinlichkeit: $\begin{matrix} \uparrow & \uparrow \\ (0,000) & (0,000) \end{matrix}$

(siehe auch Streudiagramme Abbildung 4.5).

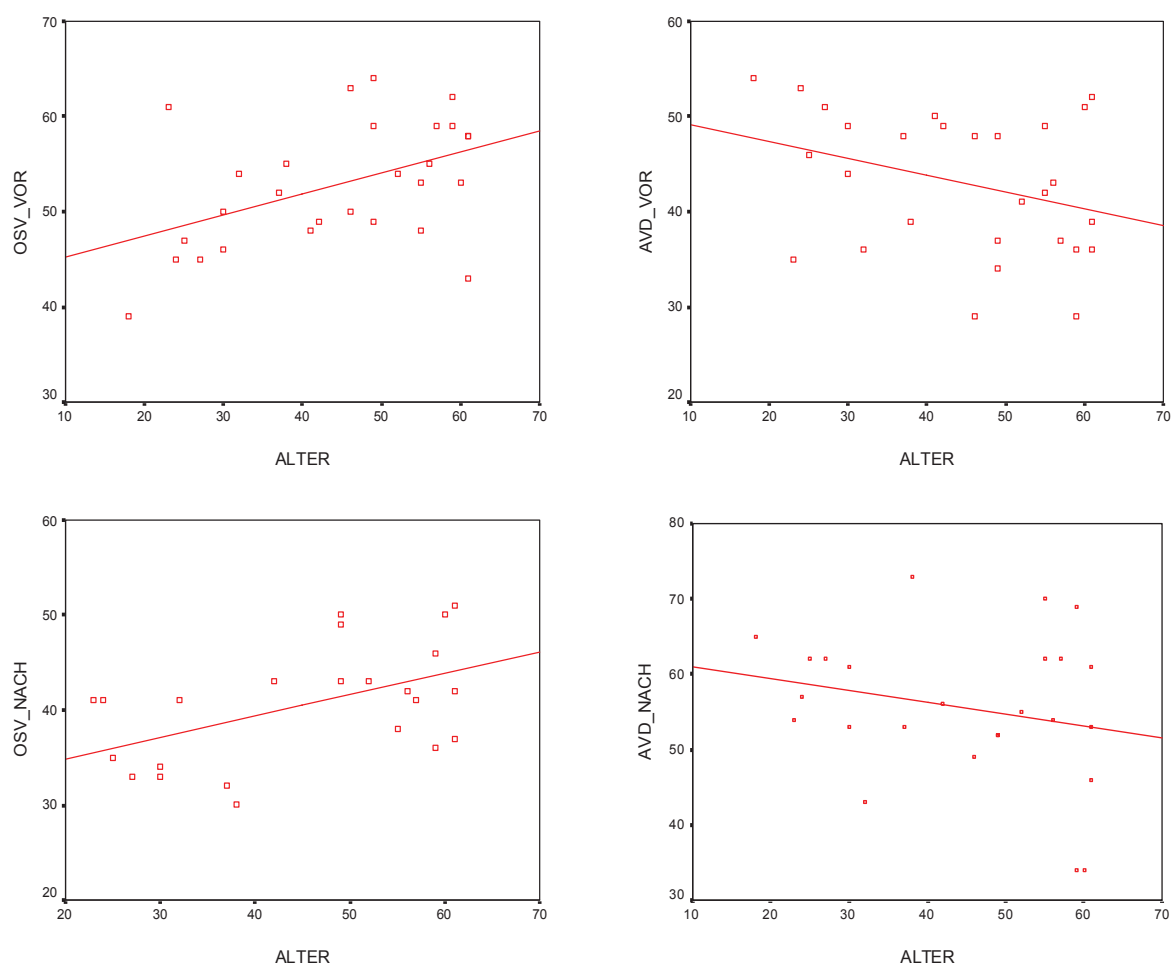


Abbildung 4.5: Streudiagramme der Mittelwerte der venösen Sauerstoffsättigung und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz aller Diabetiker vor und nach Sauerstoffatmung

Noch deutlicher treten die Ergebnisse bei der gesonderten Betrachtung der Typ-1-Diabetiker in Erscheinung. Die venöse Sauerstoffsättigung vor und nach Sauerstoffatmung korrelierte signifikant mit zunehmendem Alter, wie folgende Gleichungen zeigen:

$$\text{OSV_vor (\%)} = 0,353 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 38,95 (\%) \quad (9)$$

\uparrow \uparrow
 Irrtumswahrscheinlichkeit: (0,021) (0,000)

sowie

$$\text{OSV_nach (\%)} = 0,487 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 34,49 (\%) \quad (10)$$

\uparrow \uparrow
 Irrtumswahrscheinlichkeit: (0,002) (0,000).

Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz nach Sauerstoffatmung verhielt sich entsprechend gegenläufig:

$$\text{AVD_nach (\%)} = -0,424 (\%/a) \cdot \text{Alter (a)} + 59,13 (\%) \quad (11)$$

\uparrow \uparrow
 Irrtumswahrscheinlichkeit: (0,003) (0,000).

Auch hier zeigten die arteriellen Sauerstoffsättigungswerte keine Altersabhängigkeit.

4.5.2 Abhängigkeit von meßbaren physiologischen Größen

Eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigungswerte vom IOP bestand nicht. Ebenso wenig konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen HbA_{1c} und Alter festgestellt werden. Es zeichnete sich jedoch eine statistisch nicht signifikante Tendenz ab ($p=0,06$), daß mit zunehmender Diabetesdauer der Wert des HbA_{1c} sank. Dies könnte einer besseren Compliance bzw. einer angemesseneren Lebensführung bei langjährigen Diabetespatienten zugeschrieben werden.

4.5.2.1 Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Blutdruck der Diabetiker

Bei der Betrachtung der Werte der Typ-2-Diabetiker war keine Beeinflussung der Sauerstoffsättigungswerte durch den Blutdruck nachweisbar.

Eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigungswerte vom systolischen Blutdruck konnte jedoch bei den Typ-1-Diabetikern für die venöse Sauerstoffsättigung und die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz vor Atmung reinen Sauerstoffs festgestellt werden (siehe auch Abbildung 4.6):

$$\text{OSV_vor (\%)} = 0,201 (\%/mmHg) \cdot \text{RR}_{\text{syst}} (\text{mmHg}) + 25,08 (\%) \quad (12)$$

Irrtumswahrscheinlichkeit: \uparrow (0,016) \uparrow (0,022)

und:

$$\text{AVD_vor (\%)} = -0,221 (\%/mmHg) \cdot \text{RR}_{\text{syst}} (\text{mmHg}) + 72,88 (\%) \quad (13)$$

Irrtumswahrscheinlichkeit: \uparrow (0,014) \uparrow (0,000).

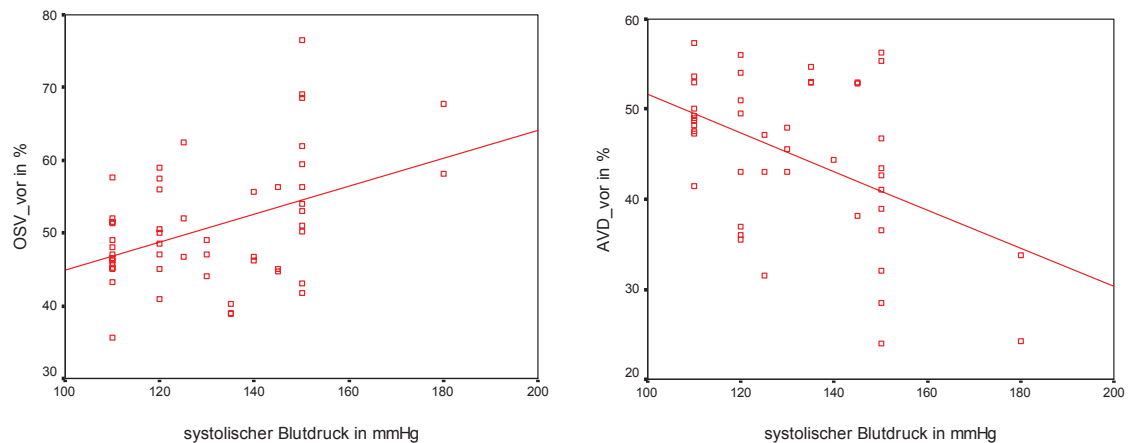


Abbildung 4.6: Streudiagramme zur Darstellung der Abhängigkeit der venösen Sauerstoffsättigung und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz vor O₂-Atmung vom systolischen Blutdruck bei Typ-1-Diabetikern

Für alle anderen venösen und arteriellen Sauerstoffsättigungswerte sowie arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen war diese Beziehung nicht nachweisbar.

4.5.2.2 Abhängigkeiten von diabetesspezifischen Parametern unter erkrankten Probanden

4.5.2.2.1 Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung an Diabetes mellitus

Diabetiker Typ 1:

Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz vor Sauerstoffatmung zeigte in dieser Probandengruppe eine tendenzielle Korrelation zur Dauer der Erkrankung in folgendem Verhältnis (siehe auch Abb. 4.7):

$$AVD_vor (\%) = - 0,459 (\%/a) \cdot \underset{\substack{\uparrow \\ (0,062)}}{Dauer_{des\ D.m.} (a)} + \underset{\substack{\uparrow \\ (0,000)}}{49,46 (\%)} \quad (14)$$

Irrtumswahrscheinlichkeit:

(0,062)

(0,000).

Auch aus diesem Ergebnis läßt sich ableiten, daß mit der Diabetesdauer die Diffusionsstörung in den Kapillaren zunimmt und deshalb eine erhöhte venöse Sauerstoffsättigung meßbar ist. Daraufhin zeigt sich aufgrund der verringerten Sauerstoffutilisation mit zunehmender Diabetesdauer eine niedrigere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz.

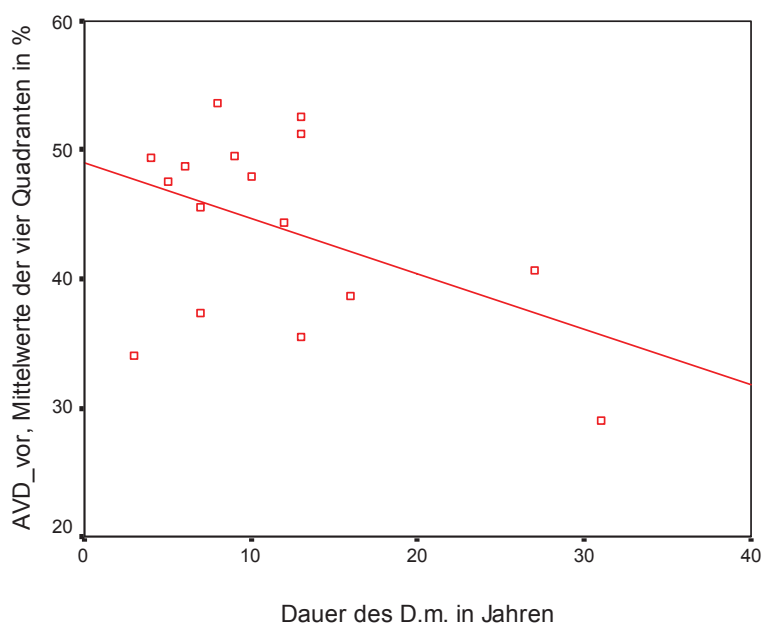


Abbildung 4.7: tendenzielle Abhängigkeit der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz vor O₂-Atmung (hier Mittelwerte der Quadranten) von der Diabetesdauer bei Typ-1-Diabetikern

Alle anderen Sauerstoffsättigungswerte zeigten keinen statistisch erkennbaren Zusammenhang zur Dauer der Erkrankung, auch nicht bei der Betrachtung der Typ-2-Diabetiker.

4.5.2.2.2 Abhängigkeit vom aktuellen Blutzuckerspiegel

Diabetiker Typ 1:

In dieser Probandengruppe fanden sich keine statistisch signifikanten Abhängigkeiten der Sauerstoffsättigungswerte vom aktuellen Blutzuckerspiegel.

Diabetiker Typ 2:

Unter den Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus stieg jedoch die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz während Sauerstoffatmung bei gleichzeitig tendenziell geringeren venösen Sauerstoffsättigungswerten mit steigendem Blutzuckerspiegel nach folgender Beziehung an (siehe auch Abbildung 4.8):

$$\text{AVD_während (\%)} = 1,647 \left[\frac{\%}{\text{mmol/l}} \right] \cdot \text{BZ (mmol/l)} + 12,37 (\%) \quad (15)$$

↑

↑

Irrtumswahrscheinlichkeit:

(0,043)

(0,052)

sowie:

$$\text{OSV_während (\%)} = - 1,437 \left[\frac{\%}{\text{mmol/l}} \right] \cdot \text{BZ (mmol/l)} + 85,88 (\%) \quad (16)$$

↑

↑

Irrtumswahrscheinlichkeit:

(0,053)

(0,000).

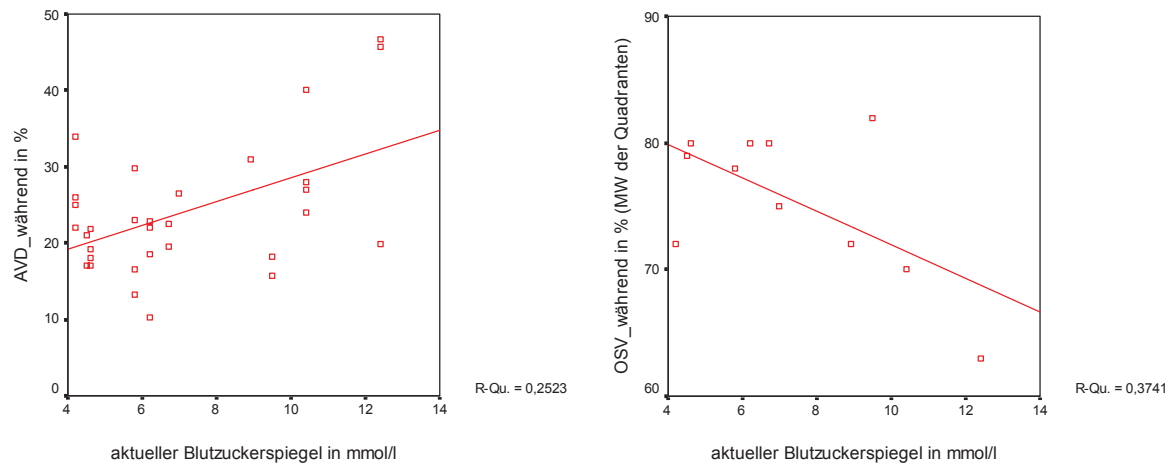


Abbildung 4.8: Streudiagramme zur Abhängigkeit der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz und der venösen Sauerstoffsättigung während Sauerstoffatmung vom Blutzuckerspiegel bei Typ-2-Diabetikern

4.5.2.2.3 Abhängigkeit vom aktuellen Anteil des HbA_{1c}

Gesamtheit der Diabetiker Typ 1 und Typ 2:

Ähnlich dem Einfluß des Blutzuckerspiegels zeichnete sich unter allen Diabeteskranken eine Abhängigkeit der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz während Sauerstoffatmung vom aktuellen HbA_{1c}-Wert ab. Diese stieg mit Erhöhung des HbA_{1c}-Wertes in folgendem Verhältnis (siehe auch Abbildung 4.9):

$$\text{AVD_w\u00e4hrend (\%)} = 1,898 (\%/ \%) \cdot \text{HbA}_{1c} (\%) + 10,25 (\%) \quad (17)$$

	↑	↑
Irrtumswahrscheinlichkeit:	(0,038)	(0,161)

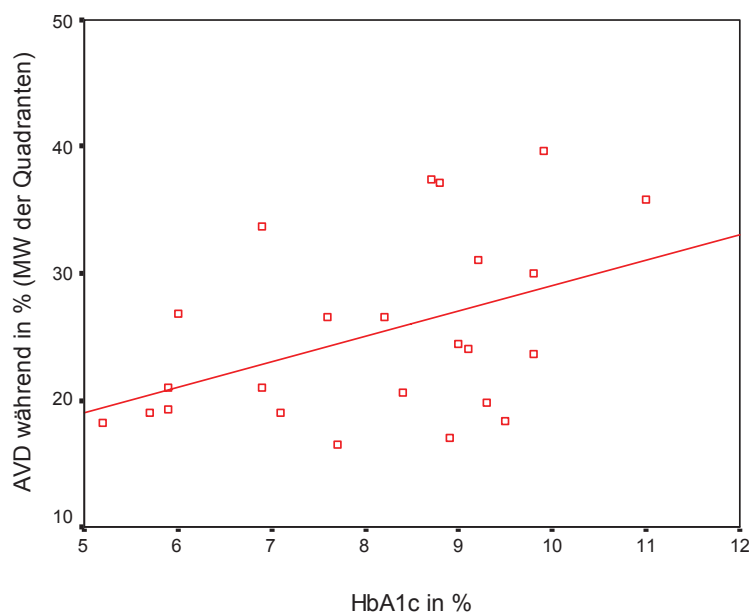


Abbildung 4.9: Streudiagramm zur Abhängigkeit der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz während Sauerstoffatmung vom Wert des HbA_{1c} bei allen Diabetikern

Die zu anderen Zeitpunkten gemessenen Sauerstoffsättigungswerte zeigten diese Abhängigkeit nicht.

4.5.2.2.4 Abhängigkeit vom Stadium der diabetischen Retinopathie

Unter den Diabetikern befanden sich Patienten ohne diabetische Retinopathie und mit milder nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie. In den vorliegenden Untersuchungen konnten keine Unterschiede der Sauerstoffsättigungswerte zwischen diesen zwei Stadien der Erkrankung eruiert werden.

4.5.3 Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

Betrachtet man die Sauerstoffsättigungswerte aller gemessenen Probanden in Bezug auf regelmäßigen Nikotinkonsum, so zeigte sich, daß sich die venösen Werte und die arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen zu allen gemessenen Zeitpunkten statistisch signifikant zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterschieden.

Zur genaueren Beurteilung wurden auch hier wieder die Gesunden von den Diabetikern getrennt untersucht.

Gesunde:

Deutlich signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigte die Untersuchung der venösen Sauerstoffsättigung ($p=0,002$) und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz ($p=0,003$) vor Sauerstoffatmung: Mit einer venösen Sauerstoffsättigung vor Atmung reinen Sauerstoffs von $56,2 (\pm 1,45) \%$ lagen die Nichtraucher ca. 7% ($p=0,002$) über der der Raucher [$49,1 (\pm 1,28)\%$]. Entsprechend deutlich unterschieden sich auch die gemessenen arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen vor Sauerstoffatmung mit $38,2 (\pm 1,16) \%$ der Nichtraucher gegenüber $46,4 (\pm 1,37) \%$ bei den nikotinkonsumierenden Probanden (siehe Abbildung 4.10).

In dieser Gruppe gab es keine Unterschiede bezüglich der arteriellen Sauerstoffsättigungswerte zwischen Rauchern und Nichtrauchern, ebenso wenig der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen während und nach Sauerstoffatmung.

alle Diabetiker:

Bei der Untersuchung der Diabetiker hob sich ein statistisch signifikanter Unterschied vor allem der venösen Sauerstoffsättigungswerte während der Sauerstoffatmung ab ($p=0,048$). Dabei wiesen Nichtraucher Sauerstoffsättigungswerte von $76,23 (\pm 1,54) \%$ auf und lagen damit um circa fünf Prozent über den Werten der Raucher, welche eine Sauerstoffsättigung von $71,16 (\pm 1,85) \%$ zeigten (siehe Abbildung 4.10).

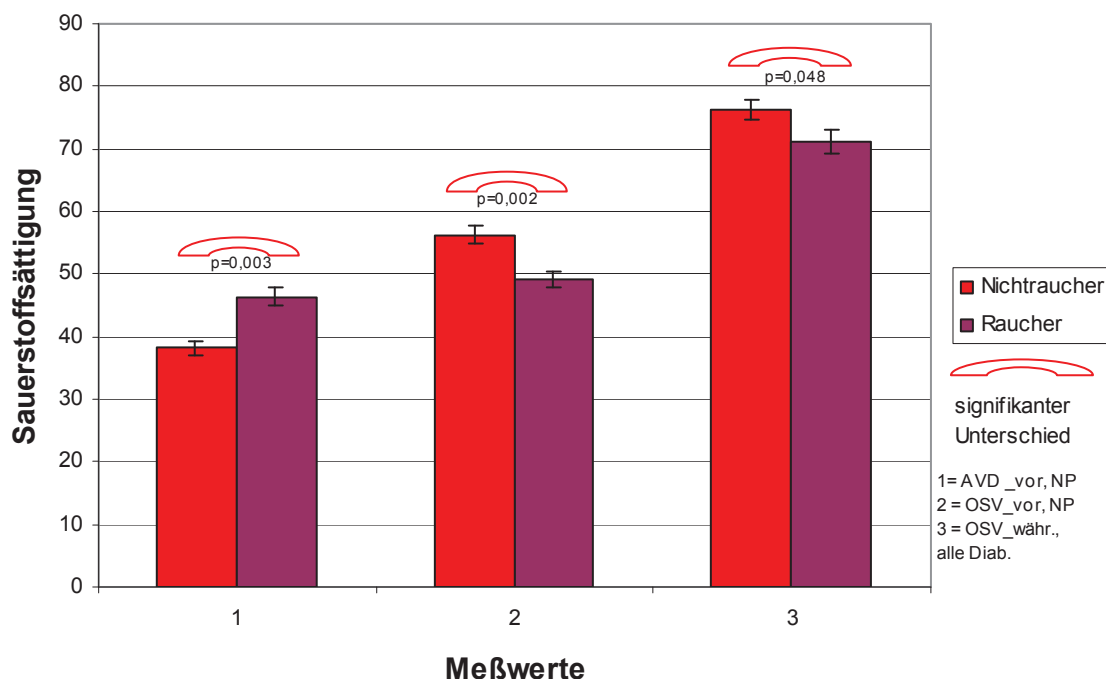


Abbildung 4.10: Säulendiagramm zum Unterschied zwischen Nichtrauchern (NR) und Rauchern (R) für die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz (1) und die venöse Sauerstoffsättigung (2) vor O₂-Atmung bei Gesunden sowie die venöse Sauerstoffsättigung während O₂-Atmung (3) bei allen Diabetikern

Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß - wie schon in vielen vorangegangenen wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt – unabhängig von der Erkrankung an Diabetes mellitus mit den o.g. pathologischen Folgen für das Gefäßsystem bei Rauchern offensichtlich eine Minderversorgung an Sauerstoff existiert, welche erst nach Aufsättigung binnen eines bestimmten Zeitraums des Sauerstoffmehrangebotes durch den jeweiligen Organismus ausgeglichen werden kann.

4.5.4 Abhängigkeit vom Alkoholkonsum

Ein signifikanter Unterschied gemessener Sauerstoffsättigungswerte in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum konnte bei keiner der gemessenen Probandengruppen oder im Vergleich zwischen diesen nachgewiesen werden.

5. Diskussion

Dr. Schweitzer und seinen Mitarbeitern an der FSU Jena ist es erstmals gelungen, mittels Spektrometrie die retinale intravasale Sauerstoffsättigung nichtinvasiv und eichungsfrei auch bei ungünstigem Signal/Rausch-Verhältnis reproduzierbar zu bestimmen (Schweitzer et al. 1999). Darauf aufbauend waren Untersuchungen an Metabolismuserkrankten mit entsprechenden Mikrozirkulationsstörungen, wie es beispielsweise beim Diabetes mellitus der Fall ist, erstrebenswert, um mittels Erforschung von Veränderungen des Netzhautmetabolismus weitere Erkenntnisse zur Entstehung von Netzhauterkrankungen zu gewinnen und entsprechende Therapieansätze daraus ableiten zu können. In der vorliegenden Studie wurde versucht, entsprechende Unterschiede in der Sauerstoffsättigung zwischen Diabeteskranken und Gesunden nach Sauerstoffprovokation durch Atmung von 100% Sauerstoff zu eruieren und diese unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren zu beurteilen. Auch andere Forschungsgruppen wie Tiedeman et al. (Tiedeman et al. 1998) untersuchten veränderte Stoffwechselreaktionen des retinalen Gewebes zum Beispiel durch Provokation mit Glukose, wodurch ein deutlich erhöhter Sauerstoffverbrauch unter hyperglykämischen Stoffwechselverhältnissen nachgewiesen werden konnte, deren Höhe mit der Dauer des Diabetes mellitus positiv korrelierte. Dort nutzte man ein digitales, nichtinvasives Zwei-Wellenlängen-Oximeter (Beach et al. 1999).

Unter Anwenden des Jena-Imaging-Ophthalmo-Spektrometers fand Wildner bei Gesunden einen signifikanten Abfall der venösen Sauerstoffsättigung 30 Minuten nach oraler Gabe von 75g Glukose in 100ml Wasser. Dieser ist auf die Provokation des Stoffwechsels durch erhöhte Gabe von Substrat zurückzuführen. Die Konzentration der Blutglukose lag zu jedem Meßzeitpunkt unterhalb der pathologischen Schwelle.

Bei Diabetikern hingegen führte bereits die Aufnahme von 20 g Glukose in 100ml Wasser 30 Minuten nach Glukosegabe und zu weiteren Meßzeitpunkten zum Überschreiten der pathologischen Schwelle. Im Gegensatz zu den Gesunden fiel die venöse retinale Sauerstoffsättigung nur schwach und nicht signifikant ab. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Diffusion sowohl von Glukose als auch von Sauerstoff (ebenso wie von Insulin) durch die diabetisch veränderten Gefäßwände und Membranen behindert ist und somit zu keiner signifikanten Erhöhung der mitochondrialen Aktivität führt (Wildner 2006).

In der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob durch eine Provokation des Stoffwechsels durch erhöhte Verfügbarkeit von Sauerstoff ebenfalls funktionelle Unterschiede in der Mikrozirkulation von Gesunden und Diabetikern nachweisbar sind.

Bisher gibt es in der Literatur keine Angaben darüber, um wieviel Prozent sich die Sauerstoffsättigung nach Provokation durch Sauerstoffatmung verändert, was mit den vorliegenden Untersuchungen möglich war.

Bei einem breiten Patientenspektrum war zu erwarten, daß bestimmte Faktoren wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht, der IOP sowie diabetesspezifische Größen (z.B. HbA1c, Blutzucker, Dauer des Diabetes) einen Einfluß auf das Ergebnis der Messungen haben würden. Ob bzw. in welcher Art und Weise derartige Abhängigkeiten bestehen, wurde detailliert unter 4.5 aufgeführt.

Besonders zu erwähnen sind die Feststellungen, daß Typ-2-Diabetiker vergleichbare Reaktionen der Sauerstoffsättigungswerte durch Sauerstoffprovokation aufwiesen wie Gesunde, was auf weitestgehend ähnliche Autoregulationsfähigkeit schließen läßt. Die deutlichen Unterschiede der Sauerstoffsättigungswerte zwischen Rauchern und Nichtrauchern untermauern die bekannte Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff bei der erstgenannten Gruppe.

Unter den Diabetikern befanden sich Patienten ohne diabetische Retinopathie und mit milder nichtproliferativer diabetischer Retinopathie. In den vorliegenden Untersuchungen konnten keine Unterschiede der Sauerstoffsättigungswerte zwischen diesen zwei Stadien der Erkrankung eruiert werden, zumal die geringe Anzahl an Patienten der zweiten Gruppe keine statistisch relevante Aussage treffen ließ.

Wenngleich nicht signifikant nachweisbar, so zeigten sich doch in unseren Messungen bei der gesonderten Betrachtung der verschiedenen Quadranten tendenziell die superior temporalen Quadranten als die mit den größten Unterschieden bei der Auswertung. Bei Vergleichen dieser Erkenntnis stößt man in der Literatur auf gegensätzliche Aussagen: einerseits wurde ein etwa dreifach stärkerer Blutfluß zur temporalen Retina als zur nasalen Retina ohne signifikante Differenz zwischen superior und inferior beobachtet (Feke et al. 1989). Auch Kraft et al. beschrieben temporal als den Bereich, in welchem sich Alterationen der Retina klinisch am ehesten manifestieren. Gemessen wurde hier eine höhere arterio-venöse

Sauerstoffsättigungsdifferenzen als nasal (Kraft J 2001). Diese Ergebnisse zeigen, daß der Blutvolumendurchfluß und der Sauerstoffverbrauch in der temporalen Netzhaut größer als in der nasalen sind.

Andererseits werden fehlende Quadrantenunterschiede bezüglich Blutvolumendurchfluß, Blutgeschwindigkeit und Gefäßdurchmesser beschrieben (Oswald et al. 1983, Rassam et al. 1996).

Eine Messung unter provoziert hypoxischen Bedingungen käme der Realität im stoffwechselkranken Organismus sicherlich näher als der Reiz durch Sauerstoffüberangebot. Dies ist jedoch apparativ schwieriger umsetzbar und hypoxe Zustände sind schwer auf einem Niveau zu regulieren. Des weiteren bietet das Sauerstoffüberangebot einen guten metabolischen Reiz zur Provokation der Autoregulation und mit Hilfe der Baseline-Messung nach Sauerstoffatmung ist der Körper ebenso einem hypoxen Reiz ausgesetzt, welchem der Organismus wiederum durch autoregulative Mechanismen entgegenzuwirken versucht.

Aufgrund der sigmoid geformten Sauerstoffdissoziationskurve für den Zusammenhang zwischen Sauerstoffsättigung und gelöstem Sauerstoff (pO_2) entsprechen großen Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks nur kleinen Änderungen in der arteriellen Sauerstoffsättigung (siehe Abbildung 1.2), (Fallon et al. 1985). Deshalb betrachten wir in der vorliegenden Arbeit die venösen Werte sowie die arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen als von größerem Aussagewert im Vergleich zu den rein arteriellen Werten, da sich im mittleren Bereich der Sauerstoffdissoziationskurve Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung linear zueinander verhalten. Auch halten wir die Sauerstoffsättigungswerte nach Sauerstoffatmung für aussagekräftiger als während der Provokation mit Sauerstoff (siehe z.B. Kapitel 4.5.1).

5.1 Änderungen der Sauerstoffsättigungswerte bei Gesunden

Wie bereits im Kapitel 4.2 beschrieben, unterschieden sich bei Gesunden die arteriellen Sauerstoffsättigungswerte erwartungsgemäß vor ($95,0\% \pm 0,28$) und nach ($95,8\% \pm 0,31$) Sauerstoffatmung signifikant von denen während Atmung reinen Sauerstoffs ($99,6\% \pm 0,27$), wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor und nach Sauerstoffatmung nachzuweisen war.

Hochsignifikante Unterschiede waren ebenfalls bei den venösen Sauerstoffsättigungswerten während Sauerstoffatmung ($77,8 \pm 1,09\%$) sowie den arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen während Sauerstoffatmung nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigten die Werte vor ($54,7 \pm 1,22\%$) und nach Atmung reinen Sauerstoffs ($55,1 \pm 1,29\%$) auch hier keine signifikante Differenz.

Diese ist durch die Anpassungsfähigkeit des gesunden Gefäßsystems – bei gleichbleibenden Durchmessern der Kapillaren (siehe auch (Fallon et al. 1985)) an ein unterschiedliches Sauerstoffangebot aufgrund Autoregulationsmechanismen zu erklären, wobei sich der Netzhautstoffwechsel durch Anpassen an ein Sauerstoffüberangebot nach Normalisierung des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft wieder auf die Ausgangswerte einpegelt. Diese Autoregulation gewährleistet ein konstantes Sauerstoffangebot im Gewebe zum Beispiel durch Verringerung des Gefäßdurchmessers bei Atmung reinen Sauerstoffs (Blum et al. 2005). Die von uns ermittelten Werte der mittleren arteriellen Sauerstoffsättigung während eines Sauerstoffüberangebotes von $99,6\%$ ($\pm 0,27$) decken sich mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen, zum Beispiel (Fallon et al. 1987) mit $99,5\%$.

5.2 Änderungen der Sauerstoffsättigungswerte bei Diabetikern

Ähnlich wie bei den gesunden Probanden verhielt es sich bei den gemessenen diabeteskranken Probanden. Auch in dieser Probandengruppe unterschieden sich die venösen Sauerstoffsättigungswerte und arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen vor und nach Sauerstoffatmung hochsignifikant von denen während Sauerstoffatmung. Lediglich bei den Typ-2-Diabetikern fiel auf, daß arteriell zwischen den Werten während ($98,9\% \pm 0,63$) und nach Sauerstoffatmung ($96,4\% \pm 0,70$) zwar tendenziell, jedoch statistisch kein signifikanter Unterschied existierte (siehe Tabelle 4.1).

Interessant ist die Betrachtung der Sauerstoffsättigungswerte im Vergleich der Probandengruppen untereinander, hier vor allem der Diabetiker Typ 1 und Typ 2.

Die Werte veränderten sich parallel zu denen bei Gesunden, jedoch lagen insbesondere die venösen Sauerstoffsättigungswerte bei Typ-1-Diabetikern ($OSV_v = 51,1\% \pm 1,67$; $OSV_w =$

72,8%±1,71; OSV_n = 51,6%±2,01) tendenziell mit 3-4% deutlich unter denen der an Typ-2-Diabetes Erkrankten (OSV_v = 54,8%±1,67; OSV_w = 75,9%±1,67; OSV_n = 56,0%±1,38).

Die mittlere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz bei Typ-1-Diabetikern (AVD_v = 44,1%±1,84; AVD_w = 26,9%±1,75; AVD_n = 44,2%±1,81) bewegte sich hingegen zu allen drei Meßzeiten ca. 3-4% höher als in der Vergleichsgruppe (AVD_v = 41,1%±2,13; AVD_w = 23,7%±1,87; AVD_n = 39,8%±1,39). Dies beruht vermutlich auf einer vermehrten Sauerstoffutilisation bei Typ-1-Diabetikern aufgrund der aktivierten Stoffwechsellage (siehe unten). In wieweit dieser Unterschied darin wirklich seine Begründung findet, läßt sich jedoch mit dem hier angewandten Verfahren nicht direkt nachweisen.

Es ist unter anderem zu beachten, daß sich Typ-1-Diabetiker und Typ-2-Diabetiker sowohl im Alter (Typ-1-Diabetiker waren in der vorliegenden Arbeit im Durchschnitt 18 Jahre jünger als die Typ-2-Diabetiker) unterschieden, als auch, daß der Blutdruck der Patienten (abhängig von der Altersverteilung war dieser bei Typ-1-Diabetiker im Mittel niedriger als bei Typ-2-Diabetikern) einen nicht zu verachtenden Einfluß auf die Sauerstoffsättigung der retinalen Gefäße hat. Deshalb wurden diese Einflußfaktoren gesondert untersucht (siehe auch Kapitel 5.4).

5.3 Vergleichende Betrachtungen der einzelnen Probandengruppen (Gesunde, Typ-1-Diabetiker und Typ-2-Diabetiker)

Daß das Autoregulationsverhalten Gesunder und Typ-2-Diabetiker nur unwesentlich differiert, wurde bereits von einigen Autoren beschrieben. Bei Messungen der Blutflußgeschwindigkeit zeigten bereits Fallon et al., daß bei der Betrachtung Gesunder, nicht-proliferativer, proliferativer und photokoagulierter Diabetespatienten erst bei der Gruppe mit proliferativer diabetischer Retinopathie starke Abweichungen im Sinne einer nahezu fehlenden Hyperämie unter hypoxischen Bedingungen feststellbar waren (Fallon et al. 1987). In Teilen trägt diese Erkenntnis zur Erklärung bei, warum gerade die Typ-1-Diabetiker bezüglich pathologischen Augenhintergrundveränderungen in Schwere und Häufigkeit statistisch stärker betroffen sind als die Typ-2-Diabetiker, deren Krankheitsverlauf in aller Regel langsamer und weniger stark ausgeprägt ist.

Signifikante Unterschiede bestanden in der vorliegenden Arbeit bezüglich der venösen Sauerstoffsättigungswerte und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz jeweils während Sauerstoffatmung im Vergleich der Gesunden mit allen Diabetikern. Dabei bewegte sich die venöse Sauerstoffsättigung bei Gesunden ($77,8\% \pm 1,09$) 3,7% über der bei Diabeteskranken ($74,1\% \pm 1,23$). Die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz hingegen ist bei Gesunden ($21,8\% \pm 1,0$) im Mittel 3,8% niedriger als bei den Diabeteskranken ($25,6\% \pm 1,29$). Dies ist Ausdruck der Fähigkeit zur intakten Autoregulation im Gefäßsystem Gesunder. Diese Autoregulation unterliegt jedoch ebenso bestimmten Grenzen. Anderenfalls müßte man davon ausgehen, daß trotz 100% Sauerstoffatmung mit einem Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung konstante venöse Werte ($\sim 55\%$) und arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenzen ($\sim 40\%$) erhalten bleiben. Da jedoch das Sauerstoffangebot um das Fünffache erhöht wurde (von ca. 20% bei Raumluft auf 100%) und der Blutfluß in der Regel um nur ein Drittel (ca. 36 %) reduziert wird, ist eine vollständige Anpassung mit Hilfe der Autoregulation aufgrund einer Gefäßkonstriktion allein nicht möglich (Fallon et al. 1985), (Cusick 1940).

Es stellt auch hier sich die Frage, ob und in wie fern dies Rückschlüsse auf einen vermehrten Sauerstoffbedarf bei Diabeteskranken zuläßt. Es ist davon auszugehen, daß aufgrund von Mikroangiopathien und Mikrozirkulationsstörungen das Netzhautgewebe bei Diabeteskranken minderversorgt ist. Dementsprechend kommt es bekannter Weise im diabetischen Auge auch zur Ausschüttung von Gefäßwachstumsfaktoren und Gefäßneubildungen im Netzhautbereich, welche die ungünstige Prognose der Retinopathia diabetica bedingen (siehe auch Kapitel 1.2). Die in unseren Untersuchungen ermittelten Werte bestätigen diese Annahme.

Schon Grunwald et al. stellten vor bereits 20 Jahren bei der Messung der Fließgeschwindigkeit des Blutes mittels Laser-Doppler Defizite in der Anpassungsfähigkeit des retinalen Gefäßsystems bei Diabetikern im Vergleich zu Gesunden nach Sauerstoffprovokation fest (Grunwald et al. 1984).

Besonders deutlich ist der Unterschied, wenn man die ermittelten Sauerstoffsättigungswerte von Gesunden und isoliert den Typ-1-Diabetikern vergleicht. Hier bestand während Atmung reinen Sauerstoffs eine 5% höhere venöse Sauerstoffsättigung bei Gesunden ($77,8\% \pm 1,09$ versus $72,8 \pm 1,71$). Auch die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz lag - dem oben angesprochenen Pathomechanismus entsprechend - während Sauerstoffatmung bei Typ-1-Diabetikern mit $26,9\% \pm 1,75$ über 5,1% höher als in der Vergleichsgruppe mit $21,8\% \pm 1,0$.

Dieses Verhalten spricht für einen aktivierten Stoffwechsel bei Typ-1-Diabetikern unter einem erhöhten Angebot von Sauerstoff und ließ sich beim Vergleich von Typ-2-Diabetikern mit Gesunden nicht nachweisen (siehe auch Tabelle 4.1 und Kapitel 4.4.1-4.4.3).

Grunwald et al. fanden in ihren Untersuchungen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Diabetikern bei der Untersuchung des Blutvolumendurchflusses. Dabei zeigten die Diabetiker eine Vergrößerung des Venendurchmessers um ca. 12%. Diese Vergrößerung korrelierte nebst dem Blutvolumendurchfluß positiv mit der zunehmenden Dauer des Diabetes mellitus. Bei der Betrachtung des Blutzuckerspiegels konnte außerdem festgestellt werden, daß bei steigenden Blutzuckerwerten eine verminderte Reaktion des Gefäßsystems meßbar war. Die Veränderungen traten bereits mit einer Diabetesdauer von nur 4 Jahren ohne offensichtliche diabetische Retinopathie auf (Grunwald et al. 1996).

Zusammenfassend läßt sich aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen festhalten, daß sich der Verlauf der Sauerstoffsättigungswerte von Gesunden deutlich von denen der Diabeteskranken unterschied. Tendenziell zeigten sich - wie auch schon in vorangegangenen Forschungsarbeiten beschrieben (Wildner 2006) - kaum Unterschiede in der arteriellen Sauerstoffsättigung. Es waren jedoch vergleichsweise deutlich niedrigere venöse Werte bei Diabeteskranken nachzuweisen, denen in der gleichen Probandengruppe höhere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenzen gegenüberstanden. Dabei verhielten sich die Werte bei Typ-2-Diabetikern ähnlich denen der Gesunden. Ein signifikanter Unterschied bestand sowohl zwischen Gesunden und Typ-1-Diabetikern als auch unter den beiden Diabetesgruppen. Dabei lagen die venösen Sauerstoffsättigungswerte bei Typ-1-Diabetikern regelmäßig 3-4% unter denen der Typ-2-Diabetiker (siehe Abbildung 4.1). Dieser Umstand stellt eine mögliche Erklärung für den deutlich schneller progredienten Krankheitsverlauf beim insulinabhängigen Typ-1-Diabetiker dar.

5.4 Diskussion der Sauerstoffsättigungswerte in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

5.4.1 Diskussion der Sauerstoffsättigungswerte in Abhängigkeit von anamnestischen Parametern (Alter, Diabetesdauer u.a.)

Bei der Untersuchung der Sauerstoffsättigungswerte von verschiedenen anamnestischen Parametern konnte, wie schon Ergebnisse anderer Forschungsgruppen zeigten, keine Abhängigkeit der Werte vom Geschlecht festgestellt werden (Kraft J 2001, Patel et al. 1992).

Die Dauer der Diabeteserkrankung stieg mit zunehmendem Alter, was der demographischen Verteilung entspricht und logisch erscheint, da eine Heilung der Erkrankung nicht erfolgt. Auch in anderen Untersuchungen ging ein erhöhtes Alter mit einer längeren Diabetesdauer einher (Klein et al. 2001) oder zeigten Patienten mit zunehmender Diabetesdauer eine ausgeprägtere Retinopathie (Singer et al. 1992).

Die venösen Sauerstoffsättigungswerte sowohl vor als auch nach Atmung reinen Sauerstoffs stiegen unter den Diabeteskranken leicht mit zunehmendem Alter an – dementsprechend sanken die zugehörigen arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen. Bei den Gesunden galt Gleiches für die venösen Sauerstoffsättigungswerte vor Sauerstoffatmung (siehe Kapitel 4.5.1). Vermutlich ist dieser Umstand - ähnlich der Mikrozirkulationsstörung im fortgeschrittenen Stadium bei Diabetikern - einer veränderten Stoffwechsellage bzw. Strukturveränderung der kleinen Gefäße im Sinne einer Mikroangiopathie verschuldet, welche auch hier zu einer verminderten Sauerstoffausnutzung im Gewebe und damit zu erhöhten venösen Sauerstoffsättigungswerten führt. Eine Korrelation des Probandenalters war bei den arteriellen Werten und den arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenzen während Sauerstoffatmung nicht nachweisbar.

Die Abhängigkeit der Parameter der Mikrozirkulation von der Diabetesdauer wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Oswald et al. beschrieben einen Anstieg des Blutvolumendurchflusses retinaler Gefäße mit einem Maximum nach 10-15 Jahren Diabetesdauer unter Typ-1-Diabetikern mit anschließendem Abfall des entsprechenden Parameters. Bei vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 wurde ein insgesamt langsamerer und geringerer Anstieg binnen 22 Jahren festgestellt (Oswald et al. 1983). In anderen Untersuchungen fand man, daß mit prolongierter Diabetesdauer und zunehmender Retinopathie

eine Wandlung zunächst negativer Blutflußkurven zu positiven Blutflüssen stattfindet. Diese bimodale Beziehung zwischen Änderung des retinalen Blutflusses und der Diabetesdauer reflektiert die komplexe Pathologie der diabetischen Retina (Konno et al. 1996). Laut Bursell et al. fand sich insgesamt ein reduzierter retinaler Blutfluß in diabetischen Patienten im Vergleich zu Gesunden (Bursell et al. 1996). Auch Feke et al. beschrieben bei Diabetes mellitus Typ 1 ohne diabetische Retinopathie vergrößerte Gefäßdurchmesser mit daraus resultierend reduzierten Fließgeschwindigkeiten des Blutes im Vergleich zu Gesunden. Beides sei mit zunehmender Diabetesdauer verstärkt. Aufgrund der reduzierten Geschwindigkeit erfolgt die Abgabe des Sauerstoffs bereits im arteriellen Kapillargebiet, wodurch im venösen Schenkel des Kapillargebietes ein Mangel an Sauerstoff auftreten kann. Entsprechend verringerte Gefäßwiderstände der größeren Gefäße werden durch erhöhte Widerstände der kleineren Gefäße kompensiert (Feke et al. 1994).

Insgesamt zeigt sich unabhängig von den einzelnen Veränderungen der Fließeigenschaften am diabetischen Fundus eine starke Korrelation zwischen der Diabetesdauer und dem Ergebnis der oben beschriebenen Veränderungen – dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie, insbesondere beim Diabetes mellitus Typ 1 (American diabetes association Vol. 22 1999, (Chase et al. 1990)).

5.4.2 allgemeine Diskussion der Werte in Bezug auf meßbare physiologische Parameter

Bezüglich allgemeiner meßbarer Parameter ließ sich unter den gemessenen Probanden in der vorliegenden Studie kein Nachweis für eine Abhängigkeit zum Beispiel vom IOP führen, der sich jedoch bei den gemessenen Probanden im Normbereich bewegte und sich demzufolge auch nur geringfügig unterschied. Im ETDRS-Report No. 24 werden erhöhte HbA_{1c}- und Cholesterinwerte als Risikofaktoren für die Entstehung von persistierendem Sehverlust verantwortlich gemacht (Fong et al. 1999). In wie weit dies als Ursache für die Visusverschlechterung oder als Begleiterscheinung des erhöhten Blutzuckerspiegels zu werten ist, geht aus dem Bericht jedoch nicht hervor. Hier wäre es sicherlich sinnvoll, eine Langzeitstudie anzustreben, in welcher über einen größeren Zeitraum detailliert in einem randomisierten Verfahren untersucht werden kann, ob und wie stark die Ausbildung einer Retinopathia diabetica von der Kontinuität des HbA_{1c} und damit die stabile Einstellung der Diabeteskranken eine Auswirkung auf die Prognose der Patienten hat. Blum et al. konnten bei ihren Messungen der Gefäßweite nach Sauerstoffatmung ebenso wenig eine Korrelation zum

HbA_{1c}-Wert nachweisen. Allerdings zeigte sich bei ihnen eine signifikant reduzierte Vasokonstriktion mit zunehmendem Alter (Blum et al. 2003).

5.4.2.1 Diskussion der Werte in Bezug auf den aktuellen Blutdruck

Laut Fallon et al. ist davon auszugehen, daß systemische Kreislaufparameter wie Puls oder Blutdruck aufgrund von Sauerstoffprovokation während der Messungen – anders als beispielsweise in der zur Autoregulation befähigten Retina - nicht relevant beeinflußt werden (Fallon et al. 1985).

In der vorliegenden Arbeit konnte retinal eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigungswerte vom aktuellen, v.a. systolischen Blutdruck nur unter den Diabeteskranken bei den venösen Werten und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz vor Sauerstoffatmung festgestellt werden. Hier erhöhte sich die venöse Sauerstoffsättigung mit steigendem Blutdruck, gleichzeitig fiel die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz im entsprechenden Verhältnis (siehe Kapitel 4.5.2.1 und Abbildung 4.3). Bekannt ist, daß mit dauerhaft hohem Blutdruck Gefäßveränderungen auftreten, welche Diffusionsstörungen nach sich ziehen und damit zu erhöhten venösen Sauerstoffsättigungswerten führen.

Im Gegensatz dazu wird von Kohner angenommen, daß sich aufgrund eines höheren Blutdruckes insbesondere bei Diabetikern eine schnellere Strömungsgeschwindigkeit mit geringerer Kontaktzeit ergibt, die wiederum zu einem verminderten Sauerstoffaustausch in den peripheren Kapillaren führt (Kohner 1993). Diese Erklärung ist kritisch zu betrachten, da davon auszugehen ist, daß mit einer für den Sauerstoffaustausch erforderlichen Kontaktzeit von ~ 0,1 Sekunden und einer arterio-venösen Passagezeit der Erythrozyten im retinalen Gefäßsystem von circa 1,2 - 4,0 Sekunden ein Sauerstoffaustausch bei intaktem Endothel vollständig gewährleistet ist (Blair et al. 1982, Schweitzer et al. 1995).

Chahal et al. zeigten in einer fünfjährigen retrospektiven Studie mit insgesamt 86 Diabetikern, daß unter den nichtinsulinabhängigen Diabetikern zwar eine Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und dem Ausmaß der Retinopathie bestand, nach einem Zeitraum von fünf Jahren dieser Unterschied jedoch nicht mehr durch den Blutdruck beeinflußt war (Chahal et al. 1985). Es ist davon auszugehen, daß dann die Gefäßveränderungen irreversibel und damit endgültig ausgebildet waren.

Der in der vorliegenden Arbeit gemessene Zusammenhang zwischen venösen Ausgangswerten und dem Blutdruck ist allerdings ebenfalls durch zunehmende Gefäßwandveränderungen sowohl aufgrund des Diabetes mellitus als auch des Hypertonus erklärbar. Beide verstärken die negativen Auswirkungen auf das Endothel und führen in der Folge zu einer gestörten Diffusion des Sauerstoffs aus den Kapillaren in das Gewebe.

Unter den gesunden Probanden bewegten sich die gemessenen Blutdruckwerte sämtlich im Normbereich. Deshalb konnte eine Blutdruckabhängigkeit der Sauerstoffsättigungswerte in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden.

Auch in anderen aktuellen Publikationen konnte nach Stimulation des Netzhautmetabolismus und daraus resultierenden Blutdruckveränderungen kein Zusammenhang zum Beispiel zwischen den Blutdruckschwankungen und eventuellen Änderungen der Gefäßdurchmesser gefunden werden. Der retinale Metabolismus wurde im vorliegenden Fall mittels Flickerlicht stimuliert und in nachfolgenden Messungen der arterielle Gefäßdurchmesser bestimmt (Nagel et al. 2006). Dennoch zeigen Studien, daß der Diabetes mellitus oft schon aufgrund der körperlichen Verfassung der Patienten mit Hypertonie einhergeht. Bei zusätzlich erhöhten Blutzuckerwerten kommt es nicht nur zu einem Verlust der Autoregulation in retinalen Gefäßen, sondern auch zu erhöhten Blutflußgeschwindigkeiten mit deutlich erhöhten Scherkräften an den Gefäßwänden, welche den oben beschriebenen Pathomechanismus der Endothelschädigung verstärken (Rassam et al. 1994). Deshalb zeigt der Einsatz von ACE-Hemmern zum Schutz gegen den endothelschädigenden Einfluß der arteriellen Hypertonie v.a. bei Diabeteskranken einen deutlich höheren protektiven und therapeutischen Effekt als dies im Vergleich zu Nichtdiabetikern der Fall ist (Gandorfer und Ulbig 2001a, Stefansson et al. 2003). Auch in neueren Studien wird bestätigt, daß bei gut eingestellten Diabetikern mit medikamentöser Therapie des Bluthochdruckes (hier mittels ACE-Hemmern) der Prozeß der mikrovaskulären Komplikationen deutlich verringert werden kann. Unter den Typ-1-Diabetikern wurde das Fortschreiten der Retinopathie auf etwa 50% im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (Stefansson et al. 2003).

5.4.2.2 Diskussion der Werte in Bezug auf die Diabetesdauer

In unseren Messungen zeigte sich, daß mit der Diabetesdauer bei den Typ-1-Diabetikern die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz sinkt. Dies spricht für eine zunehmende Diffusionsstörung in den Kapillaren mit Fortbestehen der Krankheit, die mit einer erhöhten

venösen Sauerstoffsättigung einhergeht. In Folge dessen ist aufgrund der verringerten Sauerstoffutilisation mit zunehmender Diabetesdauer eine niedrigere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz meßbar. Daß die Autoregulation mit zunehmender Diabetesdauer beeinträchtigt ist, bestätigen auch andere Voruntersuchungen (u.a. (Tiedeman et al. 1998).

Eine weitere mögliche Erklärung für die geringere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz wäre unter anderem eine gestörte Sauerstoffaufnahme in der Lungenstrombahn bei langjährig Diabeteskranken, da sich die Gefäßveränderungen im gesamten Körper und somit auch in den Lungenkapillaren vollziehen. Die Schrankenstörung führt dementsprechend zu einer niedrigeren Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut nach der Lungenpassage. Weil die Aufnahme des Sauerstoffs bei generell geschädigtem Endothel im peripheren Gewebe – z.B. in der Retina – nach länger bestehendem Diabetes ebenfalls erschwert ist, zeigen sich nur geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede der venösen Sauerstoffsättigungswerte.

5.4.2.3 Diskussion der Werte in Bezug auf den Blutzuckerspiegel

Unter den Typ-2-Diabetikern sank die venöse Sauerstoffsättigung während Atmung reinen Sauerstoffs mit zunehmender Blutzuckerkonzentration – die arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz verhielt sich gegensätzlich (Kapitel 4.5.2.2.2). Durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel steigen das Substratangebot zur Verstoffwechselung im Gewebe und damit der Sauerstoffbedarf, welcher insbesondere durch die in der Versuchsanordnung über mehrere Minuten andauernde Sauerstoffatmung gedeckt werden konnte. Aufgrund der Stoffwechselaktivierung mit folglich erhöhtem Sauerstoffverbrauch sank dementsprechend die zu messende venöse Sauerstoffsättigung (Wildner 2006). Es ist weiterhin anzunehmen, daß eine Verdickung des Gefäßendothels bei dauerhaft erhöhtem Blutzuckerspiegel ausgeprägter ist, welche mit gestörten Diffusionseigenschaften der Gefäßwände und Zellmembranen für Glukose und Sauerstoff einhergeht.

Die oben beschriebene Korrelation zwischen Sauerstoffsättigungswerten und aktuellem Blutzuckerspiegel war bei Typ-1-Diabetikern nicht nachzuweisen. Dies spricht für die Annahme, daß das Gefäßsystem und dessen Autoregulationsmechanismen der Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu den Typ-1-Diabetikern weniger beeinträchtigt ist und somit noch auf Veränderungen der Stoffwechsellaage reagieren kann. Es ist weiterhin davon auszugehen, daß bei länger bestehender Diabetesdauer die Patienten eine optimale Blutzuckereinstellung erhalten haben und über eine zuverlässige Compliance verfügen. Da der Insulinmangel bei Typ-2-

Diabetikern relativ ist, sind außerdem nicht so starke Blutzuckerspitzen zu erwarten wie beim insulinpflichtigen Diabetiker.

Es ist also festzuhalten, daß ein erhöhter Blutzuckerspiegel die Fähigkeit des retinalen Gefäßsystems zur Autoregulation insgesamt nachhaltig beeinträchtigt, wie schon von Kohner et al. beschrieben (Patel et al. 1994). Auch Tiedemann stellte nach seinen Untersuchungen an Diabetikern fest, daß die venöse Sauerstoffsättigung unter hyperglykämischen Bedingungen durch Sauerstoffprovokation sank. Diese Beziehung war umso deutlicher, je länger der Diabetes mellitus bestand (Tiedeman et al. 1998).

5.4.2.4 Diskussion der Werte in Bezug auf den aktuellen HbA_{1c}-Wert

Unter der Gesamtheit der Diabetiker zeigte sich eine positive Korrelation der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz während Sauerstoffatmung zu dem Anteil des HbA_{1c}. Dies kann so erklärt werden, daß HbA_{1c} für den Sauerstofftransport ungeeignet ist und die geringere Menge an sauerstofftragendem Hämoglobin im Kapillarbett stärker deoxygeniert wird. Fong et al. untersuchten über 3700 Patienten auf Ursachen und Risikofaktoren für den schwerwiegenden Sehverlust unter Diabetikern mit milder bis starker nichtproliferativer bzw. beginnender proliferativer diabetischer Retinopathie und fanden dabei heraus, daß die Patienten mit dauerhaftem Sehverlust deutlich höhere Ausgangswerte für HbA_{1c} und Cholesterin aufwiesen (Fong et al. 1999).

5.4.2.5 Diskussion der Werte in Bezug auf den Nikotinkonsum

Daß nikotinkonsumierende Probanden im Vergleich zu Nichtrauchern circa fünf bis sieben Prozent niedrigere venöse Sauerstoffsättigungswerte aufwiesen, überrascht wenig. Einerseits ist die Sauerstoffaufnahme bereits in den Lungen reduziert, andererseits zeigen sich in der peripheren Blutbahn Veränderungen der Gefäße und der Sauerstoffabgabe ins Gewebe. Bei Rauchern findet sich ein erheblicher Anteil von bis zu 20 Prozent an Carboxyhämoglobin, welches ein ähnliches Extinktionsspektrum aufweist wie oxygeniertes Hämoglobin. Eine falsch positive Messung vor allem der Werte oxygenierten Blutes ist dadurch nicht auszuschließen und erklärt eventuell das Ausbleiben unterschiedlicher arterieller Sauerstoffsättigungswerte. Die Bildung von Carboxyhämoglobin führt zu einer Rechtsverschiebung der

Sauerstoffbindungskapazität mit folglich verminderter Sauerstoffaufnahme (Kraft J 2001), (siehe auch Kapitel 1.3 und Abbildung 1.2). Aufgrund der über 200-fachen Affinität des Kohlenmonoxids zum Hämoglobin bei Körpertemperatur werden Sauerstoffbindungsplätze blockiert, die somit eine Unterversorgung an Sauerstoff im gesamten Organismus zur Folge hat. Dementsprechend sind unsere Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden zwischen Rauchern und Nichtrauchern insbesondere im frühen Zeitbereich der Messungen erklärbar. Bei einem Überangebot an Sauerstoff wie es durch den zweiten Abschnitt des verwendeten Meßablaufes provoziert wurde, konnten auch die starken Bindungen des Kohlenmonoxides an die Hämoglobinmoleküle gelöst und das Kohlenmonoxid abgeatmet werden. Dieser Sachverhalt begründet, warum sich bei den Nachmessungen im dritten Abschnitt des Meßablaufes keine signifikanten Unterschiede der Sauerstoffsättigungswerte zwischen Rauchern und Nichtrauchern mehr fanden.

Es ist ebenso denkbar, daß gesunde Nichtraucher prinzipiell eine hohe Sauerstoffsättigung im Gewebe aufweisen und deshalb bei einer indifferenten Stoffwechselaktivität in Ruhe einen höheren Sauerstoffrückfluß im venösen Gefäßsystem aufweisen, während Raucher den angebotenen Sauerstoff im Gewebe zum Ausgleich eines generellen Sauerstoffmangels nutzen. Einen weiteren Gedankenansatz bietet die Vorstellung, daß aufgrund eines größeren Gradienten der Sauerstoffkonzentration im peripheren Gewebe von Rauchern eine vermehrte Sauerstoffabgabe aus dem Gefäßsystem mit konsekutivem Abfall der venösen Sauerstoffsättigung resultiert. Auch dieser Umstand ist vereinbar mit einer funktionellen Störung vor Auftreten klinischer oder morphologischer Krankheitszeichen bei Rauchern ähnlich den vorbeschriebenen diabetischen Veränderungen.

5.5 allgemeine Diskussion der gemessenen Sauerstoffsättigungswerte

Insgesamt untermauert diese Arbeit mit den oben genannten Ergebnissen die These, daß bei bekanntem Diabetes mellitus einem Fortschreiten der Fundusveränderungen nur durch rechtzeitige und konsequente Einstellung normoglykämischer Werte Einhalt geboten werden kann und bereits eine frühzeitige Lasertherapie weniger relevanter Netzhautareale zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des übrigen Fundus und damit zu einer Begrenzung entsprechender Folgeschäden bewirken kann. Die Arbeit läßt außerdem die Vision offen, nach weiteren Forschungen in absehbarer Zukunft dem klinisch tätigen Ophthalmologen ein nützliches Werkzeug zur frühzeitigen Diagnose und Therapie gestörter Mikrozirkulation in die

Hand zu geben, bevor strukturelle pathologische Alterationen am Augenhintergrund der Patienten klinisch manifestiert sind. Dabei spielt die regelmäßige Kontrolle des Befundes in einjährigen Abständen sowie die individuelle Beurteilung der betroffenen Patienten eine wesentliche Rolle, gerade weil ein Großteil der noch asymptomatischen Patienten bezüglich Reduzierung des Visusverlustes von einer regelmäßigen Untersuchung und Therapie profitiert. Des weiteren bleibt zu berücksichtigen, daß eine konservative Vorgehensweise in vielen Fällen angemessen ist und invasive Therapiemaßnahmen erst nach Abwägung aller Risiken im Einvernehmen mit dem Patienten in Betracht zu ziehen sind (Fong et al. 2001).

Eine ganzheitliche Therapie mit Optimierung des Blutdruckes, des Blutzuckerspiegels und des HbA_{1c} bei Diabetikern (Fong et al. 1999) spielt dabei eine wesentliche Rolle in der Stabilisierung des so sensiblen Systems der Mikrozirkulation der Retina und auch in weniger gut zugänglichen Organsystemen mit ähnlichen zugrundeliegenden Pathomechanismen wie zum Beispiel den Nieren (Gandorfer und Ulbig 2001b), (Kohner 1993). Studien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie mittels ACE-Hemmer zeigten sogar einen überproportional protektiven Effekt einer antihypertensiven Therapie bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Dadurch wird deutlich, welcher maßgebliche Einfluß der arterielle Blutdruck auf die Traumatisierung der Gefäßwand diabetogen vorgeschädigter – und damit in ihrer Autoregulation gestörter – Kapillaren in Augen und Nieren hat (Gandorfer und Ulbig 2001a).

Bei allem Streben nach optimaler Therapie sind auch ein gesunder Lebensstil mit Nikotinverzicht und Erreichen des individuellen Normalgewichtes weitere wesentliche Maßnahmen der Risikosenkung und damit der Prävention von Gefäßalterationen.

5.6 Diskussion der angewandten Methode

Letztlich bleiben noch gegebene Fehlerquellen bei der Nutzung des Jena-Imaging-Ophthalmospektrometers zu diskutieren:

Einerseits seien hier patientenbezogene Einschränkungen der exakten Messung genannt wie z.B. durch unterschiedlich lichtdurchlässige vordere Augenabschnitte (evtl. Hornhaut- und Linsentrübung, die bei der klinischen Untersuchung nicht zum Ausschluß geführt haben) bzw. Glaskörpertrübungen, die ebenfalls zu einer Streuung des Lichtes führen. Ebenso wie unzureichend erweiterbare Pupillen führen mäßiger Lichteinfall und verminderte Signalintensität der Reflexionsspektren zu einer weniger exakten Bestimmung der Sauerstoffsättigung.

Des weiteren führen Änderungen des Blickwinkels des zu messenden Auges aufgrund unzureichender Fixation zu Abweichungen des Meßortes bzw. erschwelter Zuordnung von zugehörigen Gefäßabschnitten, deren Sauerstoffsättigung wie unter 3.5.3 beschrieben mehrfach hintereinander bestimmt wurde. Unterschiedliche Gefäßreflexe und Differenzen der Netzhautpigmentierungen zählen zu den individuellen Einflußfaktoren, die apparativ nur teilweise zu beeinflussen sind (Harris et al. 2003). Mit der vorgestellten Methode werden diese Fehler jedoch weitestgehend korrigiert (Thamm et al. 1998).

Eine apparative Fehlerquelle in der Ermittlung der Sauerstoffsättigung stellt die mögliche Vermischung von Raumlufte und reinem Sauerstoff bei der Atmung in der zweiten Meßphase dar. Diese Vermischung wurde durch Verschluss der Nase mittels einer Nasenklemme vermieden. Dennoch besteht die theoretische Möglichkeit, daß ein geringer Anteil an Raumlufte während der Sauerstoffmeßphase mit eingeatmet wurde.

Die spektrometrischen Messungen erfolgten in der vorliegenden Studie ohne Berücksichtigung der Pulsphase. Die Veränderung der Gefäßweite bei Arterien und Venen beträgt nach Vilser et al. (Nagel und Vilser 2004) abhängig von der Pulsphase ein bis drei Prozent. Deshalb wäre prinzipiell eine mittels EKG pulphasen-getriggerte Messung wünschenswert (Chen et al. 1994). Aufgrund der Mittelung der Sauerstoffsättigungswerte nach sechs Einzelmessungen des jeweiligen Gefäßabschnittes ist die Beeinflussung der Sauerstoffsättigung durch den Gefäßdurchmesser als vernachlässigbar einzustufen, zumal Schweitzer et al. (Schweitzer und Hammer M 1999, Kraft J 2001) gezeigt haben, daß die arterielle Sauerstoffsättigung nur schwach ($R^2 = 0,01$, $p = 0,032$) und die venöse Sauerstoffsättigung nicht durch den Gefäßdurchmesser beeinflusst werden.

Bei dem in dieser Arbeit angewandten Versuchsablauf ist davon auszugehen, daß die meisten der geladenen Patienten in Eigenständigkeit versuchten, den Blutzuckerspiegel in den Normbereich einzustellen, da sie sich wissentlich an einer klinischen Studie zu einem bestimmten Datum beteiligten und damit nur geringe Schwankungen bezüglich des aktuellen Blutzuckerspiegels feststellbar waren. Dies wäre möglicherweise eine Begründung für die Diskrepanz der Abhängigkeiten von Blutzuckerspiegel und HbA_{1c} .

5.7 allgemeine Diskussion der klinischen Relevanz und der Anwendbarkeit der Methode

Daß die Messungen der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund an Gesunden und Diabetikern ohne sichtbare Netzhautschäden von klinischer Relevanz sind und damit einen wichtigen Forschungsbereich darstellen ist sicher, denn die diabetische Retinopathie ist die häufigste Erblindungsursache unter Erwachsenen aller Industrienationen. Die funktionellen Unterschiede im Bereich der Hämodynamik gehen dabei den morphologischen Veränderungen der Netzhautgefäße voraus. Deshalb werden diese funktionellen Veränderungen sicherlich in nächster Zukunft als wichtiges Frühzeichen der Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie genutzt werden können, bevor es zu Gefäßalterationen kommt (Blum et al. 2005).

Schon Oswald et al. beschrieben veränderte funktionelle Parameter in signifikanter Abhängigkeit zur Diabetesdauer, welche auftreten, bevor pathologischen Zeichen der diabetischen Retinopathie sichtbar werden (Oswald et al. 1983). Deshalb wird empfohlen, bei der nicht-proliferativen Form der diabetischen Retinopathie zu koagulieren, ehe ein zu starker Abfall des zentralen Visus zu verzeichnen ist (Gerke 1995). Ebenfalls wurde von Fong et al. beschrieben, daß die Photokoagulation vor Eintreten symptomatischer Stadien der Retinopathie mit einem deutlich höheren Therapieerfolg einhergeht, als dies zu späteren Zeitpunkten der Fall ist (Fong et al. 2001). Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, daß die Photokoagulation zwar die retinale Ischämie beeinflussen, nicht jedoch eliminieren kann (Murdoch et al. 1991).

Die Jena-Imaging-Ophthalmospektrometrie könnte also im klinischen Alltag bei der Behandlung diabeteskranker Patienten zur frühzeitigen Diagnose und Findung des richtigen Zeitpunktes einer invasiven Therapie dienen, als auch dazu, im Anschluß an eine therapeutische Intervention dann die Änderungen der Sauerstoffsättigung zu erfassen, um den Therapieerfolg zu kontrollieren oder gegebenenfalls weitere Maßnahmen einzuleiten.

6. Schlußfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des Jena-Imaging-Ophthalmo-Spektrometers nichtinvasiv die Sauerstoffsättigung der Netzhautgefäße bei Gesunden und Diabeteskranken ohne klinisch signifikante diabetische Retinopathie in Form von Sauerstoffprovokationstests bestimmt. Die Zielstellung, Unterschiede der Sauerstoffsättigungswerte in den einzelnen Probandengruppen sowie eventuelle Abhängigkeiten von ausgewählten klinischen Parametern zu eruieren, wurde erreicht (Einzelheiten siehe Kapitel 4.3 - 4.5).

Aus insgesamt über 3000 Einzelmessungen errechneten sich eine mittlere arterielle Sauerstoffsättigung von $95,0(\pm 0,28)\%$, eine mittlere venöse Sauerstoffsättigung von $54,7(\pm 1,22)\%$ und die mittlere arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz mit $39,9 (\pm 1,12)\%$ an 28 gesunden Probanden. Bei den 28 diabeteskranken Probanden lagen die Ausgangswerte in der gleichen Reihenfolge bei $95,4(\pm 0,40)\%$, $52,7(\pm 1,21)\%$ und $42,8(\pm 1,40)\%$. Dabei sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß der Schwerpunkt der Interpretation der Ergebnisse auf der Beurteilung des zeitlichen Verlaufes der Werte der Sauerstoffsättigung sowie der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz liegt, und nicht auf der Betrachtung der Absolutwerte der arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung.

Die Unterschiede zwischen beiden Probandengruppen, vor allem die der venösen Werte und der Sauerstoffsättigungsdifferenz sowie deren Verhalten bei Provokation durch Sauerstoff, finden ihre Begründung einerseits in einem veränderten Stoffwechsel bei Diabeteskranken auf biochemischer Ebene, anderseits in strukturellen Veränderungen der Gefäßwände, welche die Physiologie der Autoregulation bei unterschiedlichem Sauerstoffangebot beeinflussen.

Mit den oben genannten Ergebnissen untermauert diese Arbeit die These, daß bei bekanntem Diabetes mellitus einem Fortschreiten der Fundusveränderungen nur durch rechtzeitige und konsequente Einstellung normoglykämischer Werte Einhalt geboten werden kann und bereits eine frühzeitige Lasertherapie weniger relevanter Netzhautareale zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des übrigen Fundus und damit zu einer Begrenzung entsprechender Folgeschäden bewirken kann. Die Arbeit läßt außerdem die Vision offen, nach weiteren Forschungen in absehbarer Zukunft dem klinisch tätigen Ophthalmologen ein Werkzeug zur frühzeitigen Diagnose und Therapie gestörter Mikrozirkulation zur Verfügung zu stellen, welches zur Anwendung kommt, bevor sich strukturelle pathologische Alterationen des Augenhintergrundes klinisch manifestieren.

Die gemessenen Abhängigkeiten der Sauerstoffsättigung im retinalen Kapillargebiet zeigen, daß eine ganzheitliche Therapie mit Optimierung des Blutdruckes bei Diabetikern mit Hypertonie,

des Blutzuckerspiegels und damit des HbA_{1c} in der Stabilisierung des so sensiblen Systems der Mikrozirkulation der Retina eine wesentliche Rolle spielen, um Langzeitschäden wie die diabetische Retinopathie und auch pathologische Veränderungen an weniger gut zugänglichen Organsystemen mit vermutlich ähnlichen zugrundeliegenden Pathomechanismen (wie zum Beispiel den Nieren) zu vermeiden.

Eine Grundvoraussetzung dafür ist selbstverständlich eine gesunde Lebensführung mit Normgewicht und Verzicht auf den Konsum schädigender Agenzien wie beispielsweise das Nikotin.

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Therapieerfolge unter diesem Ansatz sind natürlich weitere Studien notwendig, welche die Dauer des Diabetes mellitus bei stabilem HbA_{1c}-Werten und eine entsprechende Abhängigkeit der Sauerstoffsättigungswerte untersucht. Ebenfalls bleibt in folgenden Studien zu erforschen, welche Veränderungen der Sauerstoffsättigung in flächenhaften Arealen der Netzhaut über einen längeren Zeitraum gemessen feststellbar sind, und damit ob in bestimmten Fällen gegebenenfalls eine Indikation zur frühzeitigen (pan)retinalen Laserkoagulation an Diabeteskranken ohne bereits klinisch sichtbare Fundusveränderungen besteht. Dabei sollte eine differenzierte Unterteilung der Frühstadien der leichten NPDR berücksichtigt werden.

Aufgrund der Vorzüge der Nichtinvasivität, der einfachen Handhabung am Patienten und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des angewandten Verfahrens der Jena-Imaging-Ophthalmospektrometrie ist diese Methode im klinischen Alltag bei der Screening-Untersuchung von Diabeteskranken und Indikationsstellung zur Therapieeinleitung besonders gut geeignet und leicht integrierbar. Insbesondere, da eine medikamentöse Mydriasis als Grundvoraussetzung dieser Methode ohnehin bei der regelmäßigen ophthalmologischen Kontrolluntersuchung von Diabeteskranken notwendig ist. Erstrebenswert für den klinischen Alltag wäre jedoch eine benutzerfreundliche, automatisierte Errechnung der gemessenen Werte sowie eine kontinuierliche, zweidimensionale Flächenmessung der retinalen Sauerstoffsättigung zur besseren Beurteilung des Netzhautmetabolismus.

Hier liegt Potential für weitere Forschungsansätze bezüglich der Untersuchung der verschiedenen Stadien der diabetischen Retinopathie, des Zeitpunktes der frühzeitigen Untersuchung und Kontrollen bei Risikopatienten sowie der Festlegung einer Therapieschwelle, ab welcher eine Photokoagulation indiziert ist. Die Jena-Imaging-Ophthalmospektrometrie

könnte im Anschluß an eine therapeutische Intervention dann weiter dazu dienen, die Änderungen der Sauerstoffsättigung zu erfassen, um den Therapieerfolg zu kontrollieren.

Nicht zuletzt ist eine Ausdehnung des Anwendungsbereiches der Jena-Imaging-Ophthalmospektrometrie auf andere medizinische Fragestellungen denkbar. Einerseits stellt sie die auf diese Weise einzigartige Möglichkeit der noninvasiven Messung zur Beurteilung der zerebralen Durchblutung im Gegensatz zur peripheren Pulsoxymetrie dar (de Kock et al. 1993). Andererseits könnte das oben genannte Verfahren in bestimmten Fällen die Anwendung der invasiven Fluoreszenzangiographie ersetzen, welche als diagnostisches Verfahren zur Beurteilung avaskulärer, minderperfundierter Netzhautareale nach arteriellen oder venösen Gefäßverschlüssen zur Indikationsstellung einer Argonlasertherapie notwendig ist.

Ebenso ist die Beurteilung einer Veränderung des Netzhautmetabolismus aufgrund der Einnahme von Medikamenten auch im zeitlichen Verlauf vorstellbar. Dazu wären dann jedoch Vergleichsstudien mit den bisher gängigen Verfahren notwendig.

Literatur- und Quellenverzeichnis:

- Alm A, Bill A. 1970. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand*, 80 (1):19-28.
- Ansari NH, Zhang W, Fulep E, Mansour A. 1998. Prevention of pericyte loss by trolox in diabetic rat retina. *J Toxicol Environ Health A*, 54 (6):467-475.
- Beach JM, Schwenzer KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. 1999. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol*, 86 (2):748-758.
- Bek T. 1999. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand*, 77 (4):376-380.
- Bertram B, Wolf S, Schulte K, Jung F, Kiesewetter H, Sitzmann FC, Reim M. 1991. Retinal blood flow in diabetic children and adolescents. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 229 (4):336-340.
- Blair NP, Feke GT, Morales-Stoppello J, Riva CE, Goger DG, Collas G, McMeel JW. 1982. Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes. *Arch Ophthalmol*, 100 (5):764-768.
- Blum M, Eichhorn M, Vilser W. 2005. [Haemodynamics and diabetic retinopathy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 222 (6):463-470.
- Blum M, Scherf C, Bachmann K, Strobel J. 2001. Alterskorrelierte Kontraktilität retinaler Arteriolen bei Sauerstoffatmung. *Der Ophthalmologe*, 98 (3):265-268.
- Blum M, Vollrath D, Bartke T, Bachmann K, Strobel J. 2003. [Vasoconstriction of retinal arterioles with oxygen breathing in diabetic retinopathy]. *Ophthalmologe*, 100 (4):306-309.
- Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. 1999. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237 (4):296-300.
- Brignardello E, Beltramo E, Molinatti PA, Aragno M, Gatto V, Tamagno E, Danni O, Porta M, Boccuzzi G. 1998. Dehydroepiandrosterone protects bovine retinal capillary pericytes against glucose toxicity. *J Endocrinol*, 158 (1):21-26.
- Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT, Simonson DC, Aiello LM, Wolpert HA. 1996. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 (5):886-897.

- Chahal P, Inglesby DV, Sleightholm M, Kohner EM. 1985. Blood pressure and the progression of mild background diabetic retinopathy. *Hypertension*, 7 (6 Pt 2):II79-83.
- Chase HP, Garg SK, Jackson WE, Thomas MA, Harris S, Marshall G, Crews MJ. 1990. Blood pressure and retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology*, 97 (2):155-159.
- Chen HC, Patel V, Wiek J, Rassam SM, Kohner EM. 1994. Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye*, 8 (Pt 1):97-103.
- Ciulla TA, Harris A, Latkany P, Piper HC, Arend O, Garzosi H, Martin B. 2002. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand*, 80 (5):468-477.
- Crittin M, Schmidt H, Riva CE. 2002. Hemoglobin oxygen saturation (So₂) in the human ocular fundus measured by reflectance oximetry: preliminary data in retinal veins. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219 (4):289-291.
- Cunha-Vaz JG. 1976. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol*, 41 (2):287-327.
- DCCT RG. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 329 (14):977-986.
- de Kock JP, Tarassenko L, Glynn CJ, Hill AR. 1993. Reflectance pulse oximetry measurements from the retinal fundus. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40 (8):817-823.
- Delori F, Rogers FJ BS, Parker JS. 1982. A system for noninvasive oximetry of retinal vessels. *IEEE - Frontiers of Engineering in Health Care*:841-844.
- ECDCDM. 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20 (7):1183-1197.
- Fallon TJ, Maxwell D, Kohner EM. 1985. Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entoptic phenomenon. *Ophthalmology*, 92 (5):701-705.
- Fallon TJ, Maxwell DL, Kohner EM. 1987. Autoregulation of retinal blood flow in diabetic retinopathy measured by the blue-light entoptic technique. *Ophthalmology*, 94 (11):1410-1415.
- Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger DG, Sebag J, Weiter JJ. 1989. Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30 (1):58-65.
- Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP, Gabbay KH. 1994. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 (7):2968-2975.

- Fong DS, Ferris FL, 3rd, Davis MD, Chew EY. 1999. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol, 127 (2):137-141.
- Fong DS, Gottlieb J, Ferris FL, 3rd, Klein R. 2001. Understanding the value of diabetic retinopathy screening. Arch Ophthalmol, 119 (5):758-760.
- Gandorfer A, Ulbig MW. 2001a. Medikamentöse Therapieansätze bei diabetischer Retinopathie. Z prakt Augenheilkd, 1- Wirkstoffe und deren Wirkung (22):23-30.
- Gandorfer A, Ulbig MW. 2001b. Medikamentöse Therapieansätze bei diabetischer Retinopathie. Z prakt Augenheilkd, 2 - Diskussion der Substanzklassen (22):201-207.
- Gerke E. 1995. Retinopathia diabetica - Pathophysiologie, klinischer Verlauf, Indikation zur Photokoagulation. Gefäßerkrankungen des Auges:79-83.
- Grunwald JE, DuPont J, Riva CE. 1996. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. Br J Ophthalmol, 80 (4):327-331.
- Grunwald JE, Riva CE, Petrig BL, Sinclair SH, Brucker AJ. 1984. Effect of pure O₂-breathing on retinal blood flow in normals and in patients with background diabetic retinopathy. Curr Eye Res, 3 (1):239-241.
- Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. 1994. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? Surv Ophthalmol, 39 (2):123-132.
- Hammer M, Schweitzer D, Leistritz L, Scibor M, Donnerhacke KH, Strobel J. 1997. Imaging Spectroscopy of the human ocular fundus. Journal of Biomedical Optics, 2:418-425.
- Hansen. 1997. Augenheilkunde systematisch. In: AG U-MV, Hrsg. Augenheilkunde systematisch. Aufl. Bremen: International Medical Publishers, 30-35; 251-262.
- Harris A, Dinn RB, Kagemann L, Rechtman E. 2003. A review of methods for human retinal oximetry. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 34 (2):152-164.
- Herold G. 2001. Innere Medizin. In: Mitarbeiter GHu, Hrsg. Innere Medizin. Aufl. Köln: Herold, 575-580.
- Hickam JB FR. 1959. Photographic measurement of retinal venous blood oxygen. USAF School of Aerospace Med Report:58-155.
- Hickam JB FR. 1966. Studies of retinal circulation in man: observation of vessel diameter, arterio-venous oxygen saturation difference and mean circulation time. Circulation, (33):302-316.

- Hickam JB FR, Ross JC. 1963. A study of venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, (27):375-382.
- Hupfer U. 1998. Der Einsatz der Fundusreflektometrie zur Diagnostik der senilen Maculadegeneration - eine Pilotstudie. [Dissertation]. Jena: FSU Jena.
- Joussen. 2003. Pathophysiologie und Therapie einer hypoxieinduzierten Entzündung. *Der Ophthalmologe*, (100):363-370.
- King H, Aubert RE, Herman WH. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21 (9):1414-1431.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, Gutierrez P, Mangione CM. 2001. The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 119 (5):733-740.
- Kohner EM. 1993. The effect of diabetic control on diabetic retinopathy. *Eye*, 7 (Pt 2):309-311.
- Kohner EM, Patel V, Rassam SM. 1995. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 44 (6):603-607.
- Konno S, Fekete GT, Yoshida A, Fujio N, Goger DG, Buzney SM. 1996. Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 (6):1140-1148.
- Kraft J. 2001. Spektrometrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung in Netzhautgefäßen des menschlichen Auges Jena: FSU Jena.
- Kretz FJ SJ, Eyrich K. 1995. Sauerstoff von A-Z, von der Alveole bis zur Zelle. In: Kretz FJ SJ, Eyrich K, Hrsg. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 2te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 48-57.
- Murdoch IE, Rosen PH, Shilling JS. 1991. Neovascular response in ischaemic central retinal vein occlusion after panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol*, 75 (8):459-461.
- Nagel E, Vilser W. 2004. Flicker observation light induces diameter response in retinal arterioles: a clinical methodological study. *Br J Ophthalmol*, 88 (1):54-56.
- Nagel E, Vilser W, Fink A, Riemer T. 2006. [Variance of retinal vessel diameter response to flicker light. A methodical clinical study]. *Ophthalmologe*, 103 (2):114-119.
- Oswald B, Vilser W, Oswald H, Jutte A, Konigsdorffer E, Schweitzer D. 1983. Measurement of flow physiology of the large vessels in retinal circulation in type 1 and type 2 diabetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 220 (1):42-46.
- Patel V, Rassam SM, Chen HC, Kohner EM. 1994. Oxygen reactivity in diabetes mellitus: effect of hypertension and hyperglycaemia. *Clin Sci (Lond)*, 86 (6):689-695.

- Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. 1992. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *Bmj*, 305 (6855):678-683.
- Pschyrembel W. 1994. *Klinisches Wörterbuch*. 257te Aufl. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Rassam SM, Patel V, Kohner EM. 1995. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol*, 80 (1):53-68.
- Rassam SM, Patel V, Chen HC, Kohner EM. 1996. Regional retinal blood flow and vascular autoregulation. *Eye*, 10 (Pt 3):331-337.
- Rassam SM, Patel V, Brinchmann-Hansen O, Engvold O, Kohner EM. 1994. Accurate vessel width measurement from fundus photographs: a new concept. *Br J Ophthalmol*, 78 (1):24-29.
- Rosak. 2000. *Angewandte Diabetologie*. In: AG U-MV, Hrsg. *Angewandte Diabetologie*. Aufl. Bremen: International Medical Publishers, 18-76.
- Rutherford KA. 1989. Principles and application of oximetry. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 1 (4):649-657.
- Sachsenweger. 2003. *Augenheilkunde*. 2te Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schmidt/Thews. 1997. *Physiologie des Menschen*. In: Hrsg. *Physiologie des Menschen*. 27te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 604-623.
- Schulte am Esch J, Kochs E., Bause H. 2000. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. In: GmbH GTV, Hrsg. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. Aufl. Stuttgart: MLP, 102-111.
- Schweitzer D, Hammer M KJ, Thamm E, Königsdörffer E, Strobel J,. 1999. In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Engineering*, 46 (12):1454-1465.
- Schweitzer D, Thamm E, Hammer M, Kraft J. 2001. A new method for the measurement of oxygen saturation at the human ocular fundus. *Int Ophthalmol*, 23 (4-6):347-353.
- Schweitzer D, Leistritz L, Hammer M, Scibor M, Bartsch U, Strobel J. 1995. Calibration-free measurement of the oxygen saturation in retinal vessels of men San Jose: *Proc. SPIE*.
- Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, Thamm E, Königsdörffer E, Strobel J. 1999. In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46 (12):1454-1465.
- Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachar AP. 1992. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*, 116 (8):660-671.

- Spitaler MM, Graier WF. 2002. Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 45 (4):476-494.
- Stefansson E, Zetterstrom C, Ehlers N, Kiilgaard JF, la Cour M, Sigurdsson H, Gudmundsdottir E, Prause JU, Heijl A. 2003. Nordic research in ophthalmology. *Acta Ophthalmol Scand*, 81 (6):556-566.
- Thamm E, Schweitzer D, Hammer M. 1998. A data reduction scheme for improving the accuracy of oxygen saturation calculations from spectrometric in vivo measurements. *Phys Med Biol*, 43 (6):1401-1411.
- Thews G. 1997. Atemgastransport und Säure-Basenstatus des Blutes. Schmidt RF, Thews G, (Hrsg): *Physiologie des Menschen*, 27. Aufl.; Springer Berlin, Heidelberg, New York:604-623.
- Tiedeman JS, Kirk SE, Srinivas S, Beach JM. 1998. Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology*, 105 (1):31-36.
- Van Assendelft O. 1970. Spectrometry of hemoglobin derivatives. In: Thomas CC, Hrsg. *Spectrometry of hemoglobin derivatives*. Aufl. Assen The Netherlands: Royal Vagorum ltd. Publisher, 55-58.
- Wildner K. 2006. Messung der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße unter Glukoseprovokation bei Diabetikern und Normalprobanden [Dissertation]. Jena: FSU Jena.
- Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, McMeel JW. 1996. Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects. *Ophthalmic Res*, 28 (6):343-350.

Anhang:

- ehrenwörtliche Erklärung
- Lebenslauf
- Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

daß ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

daß mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben:

Doz. Dr. Ing. habil. Schweitzer und Dr. rer.nat. Hammer,

daß die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und,

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Leipzig, den 14.06.2006

Andreas Lasch